



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2010

**Patrícia Alexandra
Amaro Martins Vaz**

**ESTUDOS DE SÍNTESE E TRANSFORMAÇÃO DE
NOVOS DERIVADOS DE 4-QUINOLONA**



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2010

**Patrícia Alexandra
Amaro Martins Vaz**

ESTUDOS DE SÍNTESE E TRANSFORMAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE 4-QUINOLONA

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica da Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professora Auxiliar e do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho à minha família...
A ti, Nuno, meu companheiro de todos os momentos.

o júri

presidente

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor José Albertino Almeida de Figueiredo

professor auxiliar do Departamento de Química da Universidade da Beira Interior

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Agradeço à Doutora Diana Pinto, orientadora, e ao Professor Doutor Artur Silva, co-orientador desta dissertação pela orientação científica, pelo apoio, compreensão, amizade e total disponibilidade ao longo deste trabalho. Do mesmo modo, agradeço por me terem ensinado e mostrado de forma exímia a beleza da Química Orgânica.

Agradeço ao Prof. Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático responsável pelo grupo de cadeiras de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelo apoio prestado ao longo deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Hilário Tavares e à Dra. Cristina Barros pela disponibilidade e contributo prestado na obtenção de espectros de RMN e EM-ESI, respectivamente.

Agradeço a todos os colegas que me ajudaram com a sua experiência e sugestões ao longo deste percurso. Em especial à Djenisa Rocha que foi muito importante ao longo do meu trabalho laboratorial; à Sara Tomé, minha colega de bancada com quem partilhei muitas ideias; à Filipa Silva e à Claudia Neves pela companhia e ajuda durante estes dois anos.

Obrigada pai e mãe. A vós devo o que sou e o que consigo. A formação, o carácter, o espírito de trabalho e sacrifício foi de vós que recebi. Obrigado pelo apoio e motivação. Só assim consegui ultrapassar as contrariedades.

Agradeço aos meus irmãos, Pedro, Vitor e Daniela. A pensar neles ultrapassei os momentos mais difíceis.

Não posso deixar de agradecer à minha sogra, Ana Costa, pelo amparo, apoio e motivação ao longo deste trabalho e que sem a sua ajuda seria impossível de realizar. Do mesmo modo, agradeço ao meu sogro, Eutálio Costa que nos deixou e, onde quer que esteja, quero que saiba a eterna gratidão que sinto. A eles, o meu mais sincero obrigado.

À avó Laura pelo seu apoio no início desta caminhada e que partiu antes do seu fim. Também, onde quer que esteja, a minha eterna gratidão.

Ao meu companheiro, Nuno Costa, pelo amor, dedicação, compreensão e por me ter apoiado em todas as decisões que tomei, amparado nos momentos de perdas e frustrações e partilhado os momentos de sucesso e alegria. A ele tudo devo

palavras-chave

4-Quinolonas, 2'-aminocalconas, 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas, radiação MW.

resumo

Esta dissertação reporta os estudos efectuados na síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas, derivados de quinolin-4(1*H*)-onas, utilizando aquecimento com radiação microondas e aquecimento em condições clássicas, tendo sido feito um estudo comparativo relativamente a estes dois tipos de aquecimento. No estudo de síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas são reportadas duas rotas sintéticas, quer por síntese directa a partir de 2'-aminoacetofenona e benzaldeídos adequadamente substituídos utilizando um aminoácido, L-prolina, como organocatalisador quer por isomerização de 2'-aminocalconas segundo uma reacção de Michael intramolecular, por catálise heterogénea, utilizando argila montmorillonite K10 como catalisador.

Os estudos e optimização das condições reaccionais de síntese directa de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas revelou a ineficácia da L-prolina como organocatalisador, principalmente em condições de aquecimento com radiação microondas, obtendo-se rendimentos muito baixos e surgindo reacções paralelas formando produtos secundários, não observáveis no aquecimento em condições clássicas. Relativamente à rota sintética de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas por isomerização de 2'-aminocalconas, esta apresentou melhores rendimentos e menores tempos de reacção por aquecimento com radiação microondas e após terem sido optimizadas as condições reaccionais de síntese de 2'-aminocalconas, segundo condensação aldólica com catálise básica de 2'-aminoacetofenona e benzaldeídos adequadamente substituídos.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN): espectros de ^1H e de ^{13}C , estudos bidimensionais de correlação utilizando espectros bidimensionais HSQC e HMBC. Estes estudos permitiram também identificar a configuração dos compostos sintetizados. Também foi utilizada espectrometria de massa por "electrospray" (EM-ESI) para identificar e caracterizar os compostos obtidos.

keywords

4-Quinolones, 2'-aminochalcones, 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones, MW irradiation.

abstract

This paper reports studies on the synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones using microwave irradiation and classical heating conditions, making a comparative study on these two heating conditions. In the synthetic study of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones were used two synthetic routes, either by direct synthesis using 2'-aminoacetophenones and benzaldehydes derivatives, and L-proline as organocatalysts, and also by isomerization of 2'-aminochalcones by intramolecular Michael reaction and using heterogeneous catalysis with clay montmorillonite K10 as catalyst.

The studies and optimization of the direct synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones showed the ineffectiveness of L-proline as organocatalysts, particularly under microwave irradiation, resulting in low yields and parallel reactions forming secondary products not seen in classical heating conditions. For the synthetic route of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones by isomerization of 2'-aminochalcones, were obtained better yields and shorter reaction times by heating under microwave irradiation after optimizing the reaction conditions of synthesis of 2'-aminochalcones by aldol condensation reaction, under basic catalysis, of 2'-aminoacetophenones with benzaldehyde derivatives.

The compounds were characterized using the techniques as nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR): spectra of ^1H , ^{13}C and two-dimensional correlation studies using two-dimensional HSQC and HMBC spectra. These studies have also identified the configuration of synthesized compounds. Was also used mass spectrometry for electrospray (MS / ESI) to identify and characterize the compounds obtained.

ABREVIATURAS

δ – Desvio químico em relação ao padrão tetrametilsilano, em ppm

$\Delta\delta$ – Diferença de desvios químicos, em ppm

η - Rendimento em %

Ac – Acetato

cat - Catalisador

c.c. – Cromatografia em coluna

d –Duplete

DCM – Diclorometano

dd – Duplo duplete

ddd – Duplo duplete de dupletos

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

ARN_m - Ácido ribonucleico mensageiro

EM – Espectrometria de massa

equiv – Equivalente

ESI – Espectrometria de massa de por ionização *electrospray*

Et – Etilo

EtOH - Etanol

GABA – Ácido 4-aminobutanóico

gyr. – Enzima *Girase*

HMBC- Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

HSQC- Correlação espectroscópica heteronuclear bidimensional, em RMN

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

J – Constante de acoplamento em espectroscopia de RMN (em Hz)

Lit. - Literatura

M^+ - Íon molecular

m – Multiplete

m/z – Razão massa carga em espectrometria de massa

Me – Metilo

MeOH - Metanol

min – Minuto

MW – Radiação microondas

P – Pressão

PEG – Polietilenoglicol

P.f. – Ponto de fusão

Pot. - Potência

ppm – Parte por milhão

RMN de ^1H - Ressonância magnética nuclear de próton

RMN de ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13

R_f – Factor de retardo

s – Singuleto

sl –Singuleto largo

T. - Temperatura

t.a – Temperatura ambiente

THF – Tetra-hidrofurano

TLC – Cromatografia de camada fina

TMS - Tetrametilsilano

UV – Radiação ultravioleta

ÍNDICE

Agradecimentos.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Abreviaturas.....	xv
Índice.....	xvii

Parte I – Introdução

1 4-Quinolonas.....	19
1.1 Descoberta e desenvolvimento	19
1.2 Estrutura química e nomenclatura de 4-quinolonas	20
1.3 Relação estrutura-actividade de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	22
1.4 Mecanismo de acção.....	24
1.5 Resistência	26
1.6 Classificação das quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	27
1.6.1 Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas de primeira geração.....	27
1.6.2 Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas de segunda geração	28
1.6.3 Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas de terceira geração	29
1.6.4 Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas de quarta geração	30
1.7 Ocorrência natural.....	32
2 2-Aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1<i>H</i>)-onas	33
2.1 Métodos de síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4-(1 <i>H</i>)-onas	34
2.1.1 Isomerização de 2'-aminocalconas.....	34
2.1.2 Organocatálise	43

Parte II - Estudo e optimização de síntese de novos derivados de 2'- aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas

1 Métodos de síntese neste trabalho	51
1.1 Síntese por isomerização de 2'-aminocalconas	51

1.1.1 Síntese de 2'-aminocalconas	51
1.2 Organocatálise	55
2 Síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1<i>H</i>)-onas por isomerização de 2'-aminocalconas.....	57
2.1 Estudo e otimização de síntese de 2'-aminocalconas	57
2.2 Isomerização de 2'-aminocalconas.....	62
3 Organocatálise com L-prolina.....	67

Parte III - Caracterização dos compostos sintetizados

1 Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN).....	79
1.1 Caracterização de 2'-aminocalconas	79
1.2 Caracterização de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	92
2 Caracterização por espectrometria de massa	116
2.1 Caracterização de 2'-aminocalconas	116
2.2 Caracterização de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	120

Parte IV - Conclusão

Conclusão.....	127
-----------------------	------------

Parte V - Parte Experimental

1 Material e métodos	131
2 Procedimento experimental	133
2.1 Síntese de 2'-aminocalconas	133
2.2 Síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	135

Parte VI - Bibliografia

Bibliografia.....	141
--------------------------	------------

PARTE I

INTRODUÇÃO

1 4-Quinolonas

1.1 Descoberta e desenvolvimento

Em 1962 foi sintetizado pela primeira vez o ácido nalidíxico (Figura 1, 1),⁽¹⁾ um subproduto formado durante a síntese da cloroquina. Apesar da sua descoberta acidental, o ácido nalidíxico demonstrou ter actividade antibacteriana contra um vasto número de microrganismos responsáveis por diversas infecções no Homem e nos animais, tendo como mecanismo de acção a inibição da síntese da enzima ADN*girase*. A sua actividade antibacteriana demonstrou ser máxima em infecções causadas por *escherischia coli*, *aerobacter*, *proteus mirabilis*, *shigella flexneri*, *pasteurella multocida* e *salmonella typhimurum*. Esta descoberta deu a conhecer a importância das quinolonas e abriu portas à síntese de novos derivados que, mais tarde, vieram a demonstrar grande aplicabilidade no combate a infecções causadas por agentes antibacterianos e permitir a sua utilização na substituição de outros agentes que, por razões como ineficácia, toxicidade ou resistência começaram a demonstrar um efeito menos efectivo no combate a infecções bacterianas.

Nos anos 70 foram sintetizadas novas 4-quinolonas de primeira geração⁽²⁻⁴⁾ e dez anos mais tarde surgem no mercado as quinolonas de segunda geração que contêm um átomo de flúor na posição C-6, como a norfloxacin (Figura 1, 2), desenvolvida em 1977 pela empresa farmacêutica japonesa Kyorin,⁽⁵⁾ e a ciprofloxacina (Figura 1, 3), indicada inicialmente para combater bactérias Gram-negativas e utilizada no tratamento de infecções do trato urinário.⁽⁶⁾ Estas últimas, também designadas genericamente de fluoroquinolonas, aumentaram largamente o espectro de acção contra bactérias Gram-positivas. Na mesma altura, Crohe e Petron, investigadores da Bayer, desenvolveram exclusivamente para uso veterinário a enrofloxacin (Figura 1, 4), considerada a mais importante fluoroquinolona para terapia de infecções bacterianas em cães e gatos.⁽⁷⁾

Nos anos 90, para além da ofloxacina (Figura 1, 5) e da levofloxacina (Figura 1, 6),^(8; 9) 4-quinolonas de terceira geração,⁽¹⁰⁾ surgem também a gatifloxacina (Figura 1, 7) e a moxifloxacina (Figura 1, 8) pertencentes à quarta geração e com aplicação terapêutica a nível ocular.^(11; 12) A ofloxacina e a levofloxacina, devido à sua elevada biodisponibilidade, facilmente atravessam a barreira do plasma do sangue, sendo facilmente introduzidas no sistema nervoso central. Este facto contribui para um aumento de toxicidade que leva a efeitos secundários graves a nível psíquico.⁽¹³⁾

A síntese de novos agentes antibacterianos com menores efeitos secundários, menor toxicidade, maior biodisponibilidade e resistentes a mecanismos de defesa das bactérias, tem levado os cientistas à procura de novos derivados de quinolonas e, paralelamente, ao desenvolvimento de novos métodos de síntese para 4-quinolonas e em particular para 4-fluoroquinolonas.⁽¹⁴⁾

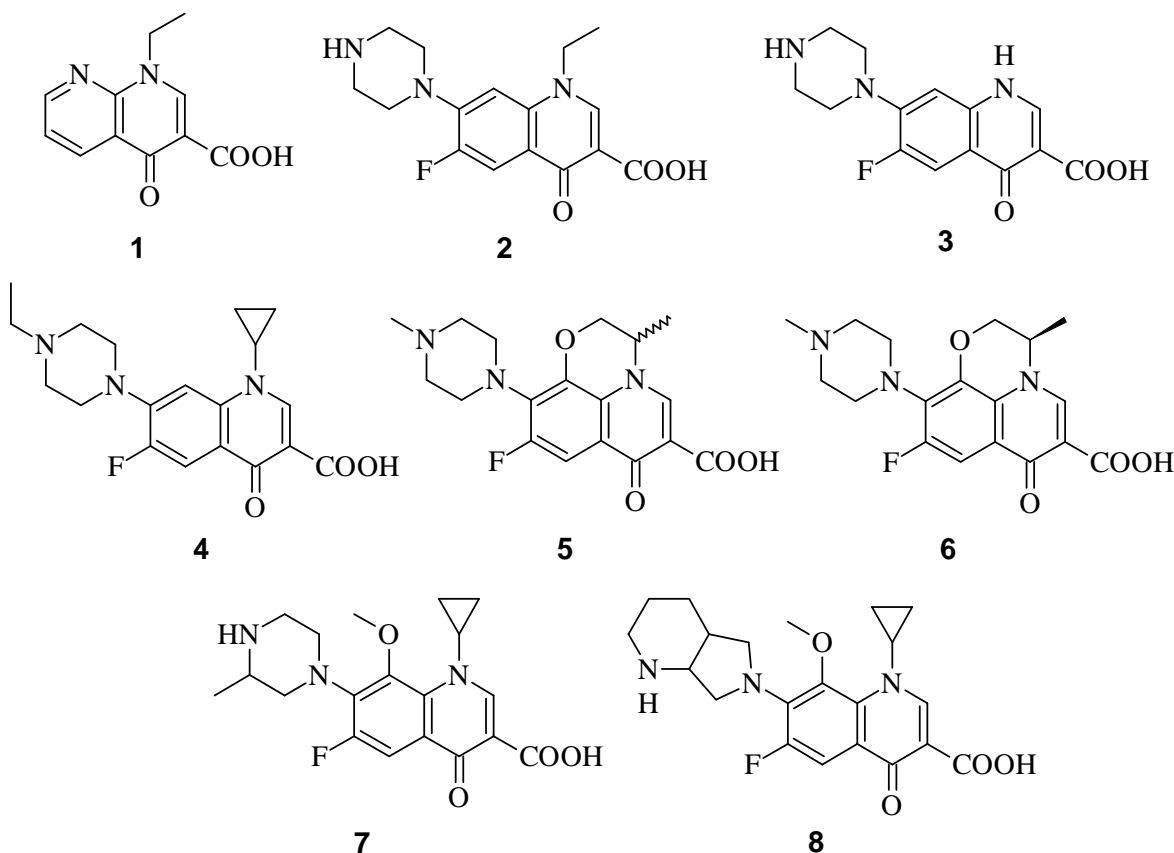


Figura 1 – Alguns derivados de 4-quinolonas que apresentam importante e comprovada actividade antibacteriana. Ácido nalidíxico (1), norfloxacina (2), ciprofloxacina (3), enrofloxacina (4), ofloxacina (5), levofloxacina (6), gatifloxacina (7) e moxifloxacina (8).

1.2 Estrutura química e nomenclatura de 4-quinolonas

As 4-quinolonas (Figura 2, 9) são compostos aromáticos bicíclicos com um anel piridona fundido a um anel benzénico. Apesar de genericamente estes compostos poderem ser designados de 4-quinolonas, uma vez que esta designação é aceite pela IUPAC, ⁽¹⁵⁾ ao longo deste trabalho vai ser seguida a nomenclatura sistemática e recomendada pela mesma entidade, pelo que, as 4-quinolonas passarão a ser designadas de quinolin-4(1*H*)-onas.

As 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (Figura 2, **10**) são os compostos que, apresentam a ligação dupla C₂=C₃ reduzida pelo que estes carbonos apresentam uma hibridação *sp*³, ao contrário dos compostos **9** onde a hibridação dos carbonos C-2 e C-3 é *sp*². No caso particular das 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (Figura 2, **11**), compostos em estudo neste trabalho, existe um grupo arilo substituinte na posição 2 do composto **10**. A numeração destes compostos é feita segundo a indicada na Figura 2.

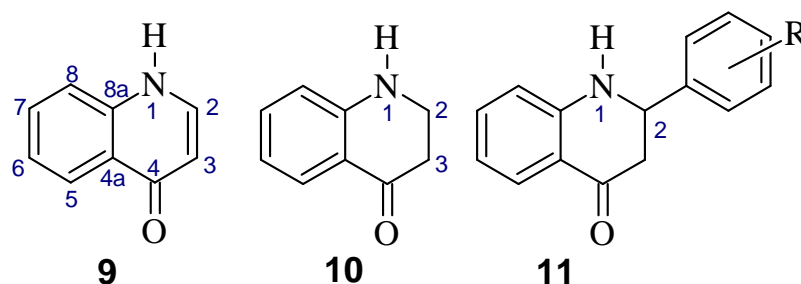


Figura 2 – Estrutura química base de quinolin-4(1*H*)-ona (**9**), 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**10**) e 2-aryl- 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11**).

As quinolin-4(1*H*)-onas com propriedades farmacológicas apresentam o anel piridona com um grupo carboxílico na posição 3 (Figura 3, **12**). Deste núcleo base derivam as quinolin-4(1*H*)-onas fluoradas e não fluoradas, ⁽¹⁶⁾ pelo que essa característica estrutural parece ser fundamental para a actividade antibacteriana. No entanto, já existem estudos relativamente à actividade anti-tumoral de derivados deste composto. ⁽¹⁷⁾

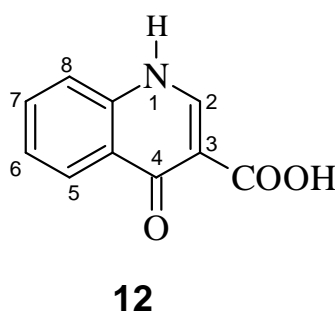


Figura 3 – Farmacóforo de quinolin-4(1*H*)-onas com actividade antibacteriana (**12**).

1.3 Relação estrutura-actividade de quinolin-4(1H)-onas

A posição mais sensível das quinolin-4(1H)-onas é a posição 6, principalmente, se a esta estiver ligado um átomo de flúor.⁽¹⁸⁾ As quinolonas fluoradas nesta posição demonstraram possuir actividade biológica mais potente, características farmacocinéticas mais vantajosas relativamente a outros agentes e alargaram significativamente o espectro de acção das quinolonas, aumentando a eficácia contra as bactérias Gram-negativas.

O estudo da relação estrutura-actividade do ácido 1-etil-1,4- di-hidro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico monossustituído demonstrou que dos substituintes nitro, acetilo, cloro, metoxilo, dimetilamino e piperirazinilo, este último apresenta melhores resultados quando está ligado à posição 7.⁽¹⁹⁾

Os grupos carbonilos co-planares nas posições 3 e 4 são geralmente requeridos para a actividade antibacteriana das fluoroquinolonas pois, é neste local que se estabelece a ligação ao complexo ADNgirase por ligações de hidrogénio.

Compostos que na posição 7 têm substituintes 1,3,4-tiadiazol/ oxadiazol mostram uma promissora actividade antibacteriana.⁽²⁰⁾ Por outro lado, a presença de um anel piperazina na posição 7 aumenta a actividade antimicrobiana, especialmente contra organismos *pseudomona*, e a presença de grupos etilo no anel piperazina aumenta a penetração nos tecidos e diminui a toxicidade no sistema nervoso central pela redução da ligação do fármaco aos receptores GABA do cérebro.⁽²¹⁾ A actividade das quinolonas contra bactérias anaeróbias depende dos substituintes na posição 8.

Na Figura 4 está exemplificado, para cada posição das quinolonas, a importância dos substituintes na estrutura para a actividade antibacteriana apresentada.

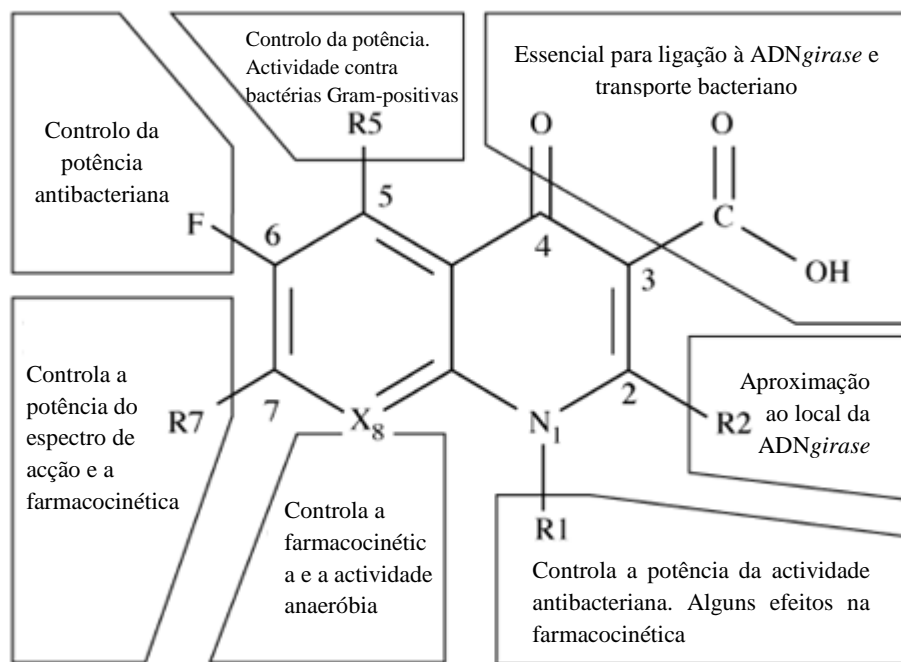


Figura 4 – Relação estrutura - actividade biológica das quinolonas com actividade antibacteriana.⁽²²⁾

Apesar dos estudos iniciais de quinolin-4(1*H*)-onas restringirem-se apenas à sua actividade antibacteriana, nas últimas décadas outras propriedades biológicas e farmacológicas têm sido reportadas na literatura como a actividade antimalária⁽²³⁾ e actividade contra o vírus HIV.^(24; 25)

1.4 Mecanismo de acção

Actualmente sabe-se que as quinolonas inibem a síntese do ADN bacteriano por clivagem do complexo enzima-ADN das enzimas *ADNgirase* e *topoisomerase IV*, resultando numa rápida e eficiente morte bacteriana. Estas enzimas são necessárias para enrolar e compactar o ADN nas células reduzindo significativamente o seu tamanho. Dimensões de aproximadamente 1000 μm podem ser reduzidas até dimensões de 1 μm a 2 μm .⁽²⁶⁾ Estas proteínas que regulam o enrolamento e relaxação da molécula ADN pertencem a uma família de enzimas referidas por *topoisomerases*.

O cromossoma bacteriano é formado por uma molécula de ADN circular única e longa. Trabalhos efectuados com a bactéria *escherichia coli* demonstraram que o ADN apresenta uma estrutura única e compacta para que consiga situar-se no interior da célula bacteriana. O tamanho do ADN bacteriano é extremamente reduzido pelas funções topológicas exercidas pelas enzimas *topoisomerases*. Este processo, para além de reduzir o tamanho da molécula de ADN, favorece as ligações entre as hélices de ADN e intra-hélices evitando o emaranhamento das hélices vizinhas.⁽²⁶⁾

Devido à característica compacta do ADN, a duplicação do cromossoma bacteriano passa por problemas topológicos durante a divisão celular que são resolvidos pelas enzimas *topoisomerases*, capazes de romper a hélice de ADN e reparar o local de ruptura. As enzimas responsáveis pelo rompimento e restauração das hélices simples do ADN são designadas de *topoisomerases* de tipo I e são representadas pelas *topoisomerases* I e III. As enzimas que rompem e restauram a dupla hélice pertencem ao tipo II e são representadas pela *ADNgirase* e *topoisomerase IV*.⁽²⁶⁾

Pelo menos dois modelos descrevem o processo de relaxação do ADN, os quais têm implicações para a actuação das quinolin-4(1*H*)-onas. O primeiro modelo é chamado de “modelo de rotação livre” e requer que uma extremidade da dupla hélice quebrada permaneça livre e independente para a enzima em todo o processo de relaxação, permitindo uma livre rotação sobre a ligação fosfodiéster na parte intacta. No segundo modelo, denominado “modelo enzima – ponte”, a enzima liga-se a ambas as extremidades quebradas e um cordão passa posteriormente pela abertura que surge nesse complexo enzima-substrato.⁽²⁶⁾

A *ADNgirase* é uma enzima bacteriana essencial que contém duas subunidades A, 100 KDa de proteínas codificadas pelo gene *girA* e duas subunidades B, 90 KDa de proteínas codificadas pelo gene *girB*. As quinolin-4(1*H*)-onas antagonizam a subunidade A da *ADNgirase* e bloqueiam deste modo a replicação do ADN levando à morte bacteriana.⁽¹⁸⁾ Esta enzima é a única enzima bacteriana que introduz super-espirais negativos e retira super-espirais positivos em moléculas de ADN relaxado.⁽²⁷⁾ A *topoisomerase IV* é composta por quatro subunidades monoméricas homólogas.⁽²⁸⁾

As quinolin-4(1*H*)-onas ligam-se à ADN*girase* e *topoisomerase* IV alterando a conformação das enzimas. Actuam inibindo a função dessas enzimas e ainda promovem um efeito tóxico para a célula, por capturarem uma ou ambas as enzimas do cromossoma bacteriano, criando um complexo fármaco-enzima-substrato no qual as hélices duplas rompidas de ADN são mantidas juntas pelas enzimas. Estes agentes antibacterianos fixam-se através de ligações de hidrogénio entre os grupos carbonilo e carboxilo dos anéis de quinolona e as bases de ADN sendo que, os agrupamentos adjacentes são unidos à mesma fita, orientados em sentidos opostos, para evitar a repulsão de cargas. O bloqueio da replicação do ADN pode ocorrer por duas vias, sendo a via principal a remoção do complexo quinolin-4(1*H*)-ona-ADN*girase*, libertando a dupla hélice quebrada, o ADN fica com as suas espirais relaxadas, possuem um maior espaço e impossibilitam que este se acomode no corpo bacteriano, levando à destruição da bactéria. Por outro lado, as extremidades livres do ADN induzem à síntese descontrolada de ARNm e de proteínas, a produção de exonucleases e degradação cromossoma bacteriano. A segunda via consiste na dissociação da enzima complexada ao ADN, ocorre a libertação das pontas de ADN ligadas às subunidades da enzima levando à morte celular. Esta via ocorre quando as células são tratadas com altas concentrações de quinolin-4(1*H*)-onas.⁽²⁶⁾

A afinidade pelo local de acção depende quer das quinolin-4(1*H*)-onas quer do género de bactérias. O mecanismo de acção das enzimas ADN*girase* e *topoisomerase* IV está relacionado geralmente com a actividade das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, respectivamente.⁽²⁹⁻³³⁾ A síntese de novas quinolin-4(1*H*)-onas permite que estas apresentem excelente actividade para ambas as enzimas. O facto de ser menos provável a mutação de ambas as enzimas leva a uma maior deficiência em criar resistências às quinolin-4(1*H*)-onas por parte das bactérias. A resistência a fluoroquinolin-4(1*H*)-onas envolve a mutação do ADN*girase* e outros processos tais como a permeabilidade ao fármaco.⁽¹⁸⁾

1.5 Resistência

A resistência das bactérias às quinolin-4(1*H*)-onas está geralmente associada a mutações genéticas das enzimas alvo destes agentes antibacterianos. O processo de resistência destes agentes é mediado pelos cromossomas das bactérias e não pelo plasma. O efeito causado pelas quinolin-4(1*H*)-onas, ao contrário de outros agentes antibacterianos, depende da sua concentração e não do tempo de administração, tendo por isso um longo efeito pós-antibiótico, ou seja, o período de tempo sobre o qual, após a remoção completa do antibiótico não se verifica crescimento do alvo bacteriano.⁽³⁴⁾

A resistência às fluoroquinolin-4(1*H*)-onas resulta de uma mutação dos cromossomas da enzima bacteriana *topoisomerase* II⁽³⁵⁾ (primeiro no gene *gyrase* A e depois no gene *gyrase* B). Nas bactérias Gram-negativas a alteração de purinas na membrana externa provoca uma variação nos processos de captação/ efluxo das quinolin-4(1*H*)-onas. Neste processo ocorre uma diminuição da captação do agente antibacteriano e um aumento do efluxo deste para o exterior da célula.^(36; 37) Mutações na enzima bacteriana *topoisomerase* IV também podem ocorrer, no entanto com menos frequência, sendo o principal factor de resistência o gene *gyrase* A da enzima *topoisomerase* II.⁽³⁸⁾

1.6 Classificação das quinolin-4(1*H*)-onas

As quinolin-4(1*H*)-onas que apresentam actividade antibacteriana são classificadas e agrupadas em gerações. Este tipo de classificação tem em conta a sua estrutura química, o seu espectro de acção e a época em que surgiram. ^(22; 39) As fluoroquinolin-4(1*H*)-onas podem ser encontradas nas diferentes gerações no entanto, com excepção da flumequina ⁽⁴⁰⁾ (Figura 5, **14**), cujo seu espectro de acção é bastante limitado, não se incluem na primeira geração. A flumequina foi a primeira fluoroquinolin-4(1*H*)-ona a ser sintetizada e, por demonstrar propriedades farmacocinéticas superiores e um aumento no espectro de acção relativamente às quinolin-4(1*H*)-onas não fluoradas, permitiu o desenvolvimento de agentes antibacterianos mais eficazes e potentes. No entanto, esta fluoroquinolin-4(1*H*)-ona nunca se desenvolveu como fármaco e, por isso, é geralmente inserida na primeira geração destes compostos. ⁽⁴¹⁾

1.6.1 Quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração

A primeira geração destes compostos surgiu nas décadas de 60 e 70 e caracteriza-se por apresentar um reduzido espectro de actividade antibacteriana. A sua actividade limita-se a bactérias Gram-negativas e apenas a certas espécies de entereobactérias. O seu espectro de acção não inclui outras espécies de relevância clínica como as *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus* (Gram-positivas) e aeróbias pelo que, esta geração encontra a sua aplicabilidade apenas em infecções não complicadas do foro urinário (Tabela 1, pág. 19). Um exemplo de quinolin-4(1*H*)-ona pertencente a esta geração é o ácido oxolínico (Figura 5, **13**) e a já referida flumequina (**14**).

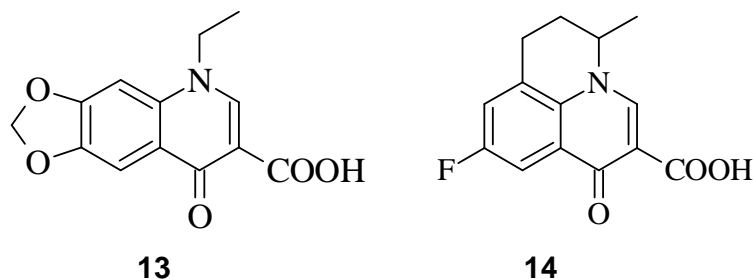


Figura 5 – Estrutura química de quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração: ácido oxolínico (**13**) e flumequina (**14**).

1.6.2 Quinolin-4(1*H*)-onas de segunda geração

As quinolin-4(1*H*)-onas de segunda geração surgiram em grande número nas décadas de 80 e 90, com a particularidade de terem na sua estrutura um átomo de flúor na posição 6. Estes compostos diferem estruturalmente dos seus antecessores em dois aspectos centrais: a presença do átomo de flúor que permite aumentar a afinidade com as enzimas *topoisomerases* do tipo I e aumentar a capacidade de penetração no interior da célula bacteriana e a presença de um substituinte piperazinilo ou pirrolidinilo (diamida cíclica) na posição 7 do núcleo da quinolin-4(1*H*)-ona.⁽⁴²⁾

Clinicamente apresentam um espectro antibacteriano mais largo. Esta geração geralmente é dividida em duas classes: a classe I inclui a norfloxacin (Figura 1, **2**) que, apesar de apresentar uma maior cobertura sobre as bactérias Gram-negativas relativamente às quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração, não tem ainda cobertura sobre as bactérias Gram-positivas; e a classe II que denota uma significativa evolução destes agentes antibacterianos, permitindo o aumento do espectro de acção para bactérias Gram-positivas e patogénicos atípicos. O aparecimento de quinolonas como a ciprofloxacina (Figura 1, **3**) e a ofloxacina (Figura 1, **5**) permitiu que a administração destes agentes começasse a ser efectuada por via intravenosa o que, até então, era apenas feita por via oral. O aparecimento desta classe de quinolonas contribuiu significativamente para o tratamento de um maior número de infecções (Tabela 1, pág. 19).

1.6.3 Quinolin-4(1H)-onas de terceira geração

A terceira geração de quinolin-4(1H)-onas, que inclui a levofloxacin, gatifloxacin, movifloxacin (Figura 1; **6**, **7**, **8**, respectivamente), esparfloxacin (Figura 6, **15**) e a grepafloxacin (Figura 6, **16**), apresentam uma maior complexidade na sua estrutura, relativamente às quinolin-4(1H)-onas de segunda geração. Apresentam um maior número de substituintes e em posições mais alargadas, como as posições 1,7 e 8. A presença de um número superior de átomos de flúor permitiu que estes compostos melhorassem as suas propriedades farmacocinéticas e ampliassem o seu espectro de acção.

Para além da actividade antibacteriana já exercida pelas quinolin-4(1H)-onas de gerações anteriores, esta geração aumentou a actividade sobre agentes patogénicos atípicos e bactérias Gram-positivas onde se destaca o *streptococcus pneumonimae* sensível e resistente à penicilina.

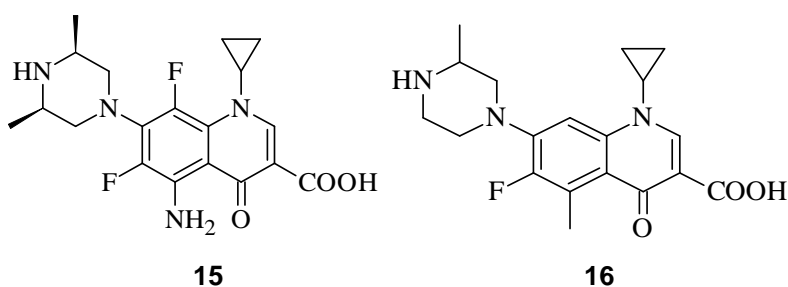


Figura 6 – Estrutura química de quinolin-4(1H)-onas de terceira geração: esparfloxacin (**15**) e grepafloxacin (**16**).

1.6.4 Quinolin-4(1H)-onas de quarta geração

As quinolin-4(1H)-onas da actualidade pertencem à quarta geração destes compostos. A par da sua estrutura mais complexa, apresentam um larguíssimo espectro de acção. Exemplos das quinolonas de quarta geração são a clinafloxacin (Figura 7, **17**), sitafloxacin (Figura 7, **18**) e a difloxacin (Figura 7, **19**). Estas novas quinolonas apresentam uma importante actividade contra bactérias aeróbias. Estudos *in vitro* têm sido bastante reveladores da actividade das quinolonas contra este tipo de agentes. ⁽⁴³⁻⁶⁷⁾

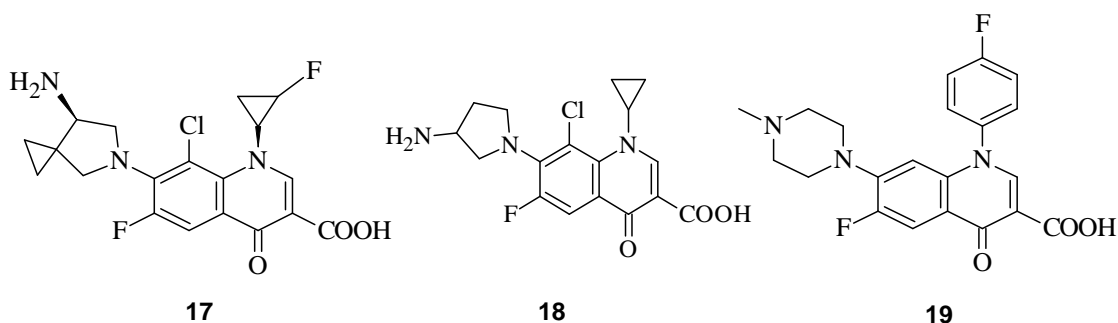


Figura 7 – Estrutura química de algumas quinolin-4(1H)-onas de quarta geração: clinafloxacin (**17**), sitafloxacin (**18**) e difloxacin (**19**).

As fluoroquinolin-4(1H)-onas de quarta geração, à semelhança das de terceira geração, são usadas no tratamento de bronquite crónica, ⁽⁶⁸⁾ pneumonia, ⁽⁶⁹⁾ tuberculose, infecções no trato urinário, diarreia bacteriana, inflamação renal, infecções na próstata, pele e tecidos. Para além destas aplicações, estas quinolonas consideram o tratamento de infecções intra-abdominais, sendo ainda agentes alternativos para o tratamento de muitas doenças sexualmente transmissíveis, osteomielites e infecções oculares. ⁽⁷⁰⁾

Na Tabela 1 estão indicadas as diferentes classes de quinolin-4(1H)-onas, o seu espectro de acção, as indicações terapêuticas e o seu modo de administração.

Tabela 1 – Classificação das quinolin-4(1H)-onas, tendo em conta o seu espectro de acção, indicações terapêuticas, características e modo de administração. ⁽⁷⁰⁾

Classificação	Quinolonas	Espectro Anti-microbiano	Indicações	Administração e Características
Primeira geração	Ácido nalidíxico Cinoxacina Ácido oxolínico Ác. Pipemídico Rosoxaxina Flumequina	Organismos Gram-negativos (excepto espécies de <i>pseudomonas</i>)	Infecções não complicadas do trato urinário. Não usado em infecções sistémicas	Administração oral Baixas concentrações nos tecidos e soro Baixa cobertura Gram-negativo
Segunda geração	Classe I Norfloxacin Enoxacin Lomefloxacin	Organismos Gram-negativos	Infecções não complicadas do trato urinário. Não usado em infecções sistémicas	Administração oral. Baixas concentrações nos tecidos e soro. Maior cobertura Gram-negativo relativamente às quinolin-4(1H)-onas de primeira geração.
	Classe II Enrofloxacin Lerofloxacin Ciprofloxacin Ofloxacin Pefloxacin	Organismos Gram-negativos (incluindo <i>pseudomonas</i>). Alguns organismos Gram-positivos (incluindo <i>staphylococcus aureus</i> mas não <i>streptococcus pneumoniae</i>) e agentes patogénicos atípicos	Infecções complicadas do trato urinário. Gastroenterites Prostáteses Doenças sexualmente transmissíveis Infecções nosocomiais	Administração oral e intravenosa. Elevada concentração no soro, tecidos e a nível intracelular comparada aos agentes da classe I Cobertura de agentes patogénicos atípicos
Terceira geração	Levofloxacin Esfarfoxacin Grepafloxacin Gatifloxacin Movifloxacin	Igual para quinolonas de segunda geração mas com actividade superior contra bactérias Gram-positivas (<i>s. pneumoniae</i> sensível e resistente à penicilina) e a agentes patogénicos atípicos	Igual às quinolonas de segunda geração mas também para bronquites crónicas, pneumonias intra-hospitalares, pneumonias atípicas adquiridas em doentes hospitalizados	Administração oral e intravenosa similar à classe II da segunda geração mas com moderada cobertura contra <i>streptococcus</i> . Aumento do metabolismo hepático (Esfarfoxacin e Movifloxacin)
Quarta geração	Clinafloxacin Difloxacin Tosufloxacin Trovafoxacin Sitafloxacin Gemifloxacin	Igual para as quinolonas de terceira geração e com actividade contra bactérias aeróbias	Para além das aplicações iguais às quinolonas antecedentes no trato urinário, pielonefriteses, pneumonias, nosocomiais e infecções pélvicas considera o tratamento de infecções intra-abdominais	Administração oral e intravenosa similar à terceira geração mas com cobertura superior sobre bactérias Gram-positivas e com cobertura anaeróbica

1.7 Ocorrência natural

São escassas as referências à ocorrência natural de derivados de quinolin-4(1*H*)-onas, no entanto conhecem-se exemplos em espécies *Gardenia* da família Loganiaceae (Figura 8, **20**)⁽⁷¹⁾ e em espécies *Ephedra* da família Ephedraceae.⁽⁷²⁾ A grande maioria de compostos derivados de quinolin-4(1*H*)-onas encontra-se em espécies da família Rutaceae^(73; 74) (Figura 9, **21**, **21a-b**, **22**).

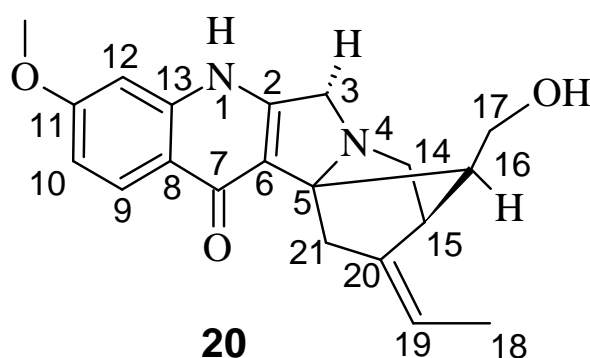


Figura 8 – Estrutura química de derivados naturais de quinolin-4(1*H*)-onas: *gardquinolona* (**20**).

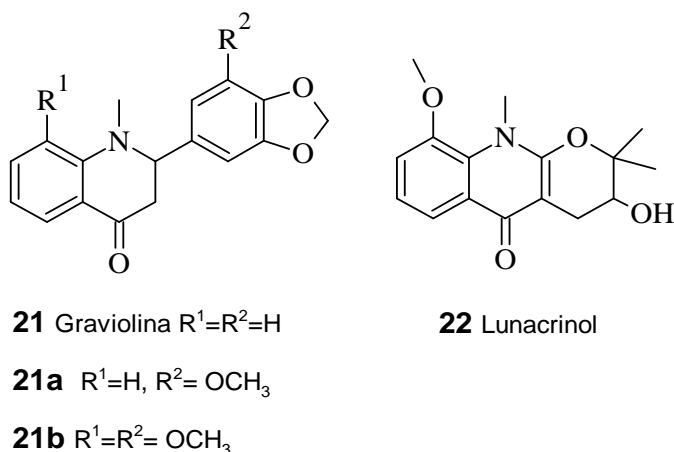


Figura 9 – Derivados de quinolin-4(1*H*)-ona existentes na família de Rutaceae.⁽⁷³⁾

2. 2-Aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas

A procura de novos agentes com actividade antibacteriana tem levado ao desenvolvimento de novos derivados de quinolin-4(1H)-onas que, para além de agentes antibacterianos, revelam outras propriedades biológicas e farmacológicas. Muitos derivados de 2-arilquinolin-(4H)-onas têm sido alvo de estudos no combate ao cancro⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾ e têm revelado inibir *in vitro* a enzima *topoisomerase* II em mamíferos, no entanto, nalguns casos a sua potencialidade tem sido insuficiente *in vivo*.⁽⁸⁰⁾

O interesse nas 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas surgiu em 1945 por Kramer,⁽⁸¹⁾ por apresentarem citotoxicidade contra células tumorais devido à sua capacidade de inibir a polimerização da tubulina.^(82; 83) Este facto está seriamente relacionado com a estereosseletividade da actividade da tubulina. Por outro lado, estes compostos, quando substituídos no anel aromático, têm-se revelado importantes precursores^(84; 85) na síntese de importantes compostos medicinais.⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾

São estes derivados de quinolin-4(1H)-onas, as 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas, que neste trabalho serão objecto de estudo de síntese e optimização das suas condições reaccionais.

2.1 Métodos de síntese de 2-*aril*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas

2.1.1 Isomerização de 2'-aminocalconas

A importância em estabelecer novos métodos de síntese de 2'-aminocalconas (Figura 10, **23**) prende-se com o facto de, para além de serem os principais precursores na síntese de 2-*aril*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas, apresentarem extensas aplicações biológicas. A procura de novos métodos de síntese consiste essencialmente na tentativa de diminuição do tempo de reacção, aumento de rendimentos e eliminar dificuldades associadas aos métodos já existentes, como na purificação e no isolamento.

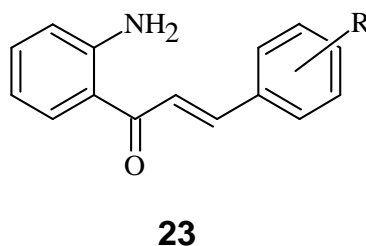
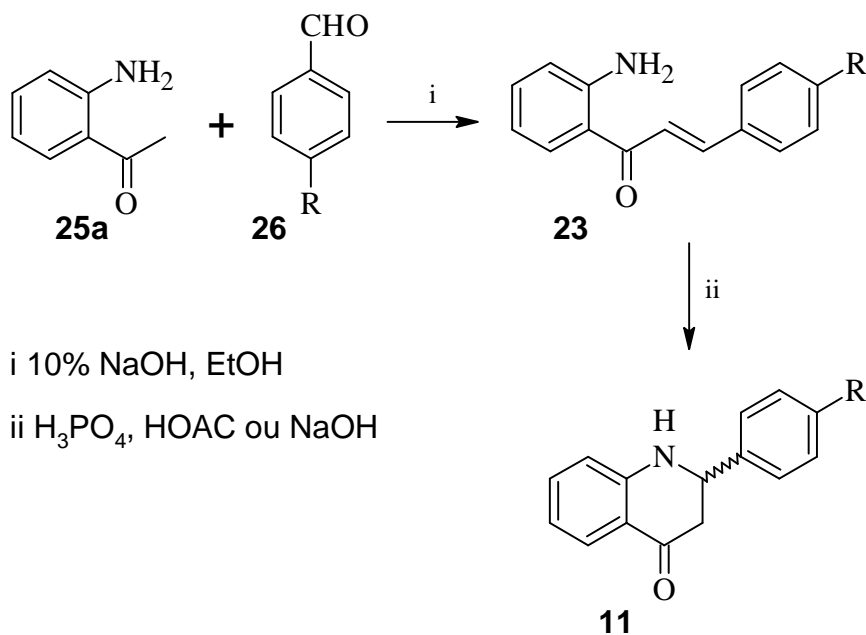


Figura 10 – Estrutura química de 2'-aminocalconas

As aplicações das calconas são vastas, no entanto, entre as mais importantes, destacam-se a sua utilização como agentes vasodilatadores, anti-cancerígenos,^(89; 90) protectores da fragilidade capilar, tranquilizantes, antibióticos,⁽⁹¹⁾ bactericidas, fungicidas,⁽⁹²⁾ insecticidas e inibidores enzimáticos.⁽⁹³⁾ São também utilizadas como potenciais materiais ópticos orgânicos no campo da tecnologia das telecomunicações e ópticas integradas.⁽⁹⁴⁾ A sua vasta aplicação tem levado à síntese de novos derivados que têm demonstrado interesse biológico, nomeadamente contra a malária,⁽⁹⁵⁾ como agentes anti-inflamatórios,⁽⁹⁶⁾ citotóxicos,⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾ anti-mitóticos e anti-proliferativos.⁽¹⁰¹⁾

A síntese de 2-*aryl*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (Figura 2, **11**) é geralmente efectuada por isomerização com catálise ácida ou básica de 2'-aminocalconas (Figura 10, **23**) substituídas. ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ A maioria dos procedimentos necessita de reagentes corrosivos como ácido ortofosfórico, ácido acético ou bases fortes. Além disso, muitos destes procedimentos têm aplicação limitada devido aos baixos rendimentos obtidos, longos tempos de reacção ou pelo facto de necessitarem de grandes quantidades de catalisador, solventes específicos ou activação por radiação microondas. ^(105; 106)

Segundo Yi Xia e colaboradores ⁽⁸⁷⁾ a síntese de 2-*aryl*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (Esquema 1) leva à formação de uma mistura racémica, sendo observada uma clara mistura 1:1 em HPLC quiral.



Esquema 1 – Síntese racémica de 2-*aryl*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11**). ⁽⁸⁷⁾

2.1.1.1 2'-Aminocalconas

Sendo as 2'-aminocalconas (**23**) os principais precursores na síntese de 2'-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11**), também utilizadas neste trabalho num dos métodos de síntese de derivados de **11**, torna-se necessário descrever estes compostos. A sua importância biológica e farmacológica, bem como a sua importância em síntese orgânica levou que, neste trabalho, fosse necessário procurar novas rotas sintéticas e otimizar condições reaccionais a fim de encontrar uma forma mais eficaz de síntese dos derivados de **23**. Como objectivo principal procurou-se encontrar condições de reacção que obtivessem maiores rendimentos em menores tempos de reacção do que aqueles que se encontram na literatura.

Nomenclatura

O nome geralmente atribuído ao núcleo base do composto **24** é calcona. Sendo uma designação aceite pela IUPAC, estes compostos serão assim designados neste trabalho, no entanto, existe a consciência de que o nome recomendado pela IUPAC para o núcleo calcona é 1,3-difenil-2-propen-1-ona.

O núcleo base de uma calcona é constituído por dois grupos fenilos ligados aos carbonos 1 e 3 por uma 2-propen-1-ona. O anel aromático ligado ao carbono 1 é designado por anel A e o anel aromático ligado ao carbono 3 é designado por anel B. O anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B é numerado de 1 a 6 (como ilustra a Figura 11, **24**). Geralmente aos carbonos vinílicos atribuem-se as designações de C- α e C- β .

O caso particular das 2'-aminocalconas cujo estudo de síntese será parte importante deste trabalho, apresentam na posição 2' do anel A um grupo amino. As 2'-aminocalconas substituídas na posição 4 do anel B serão designadas como derivados deste núcleo base (Figura 11, **23a**).

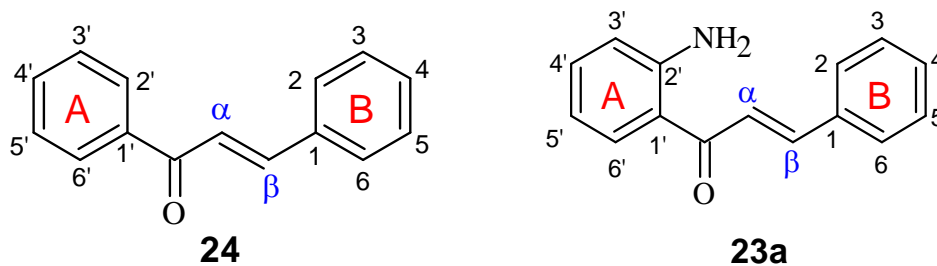
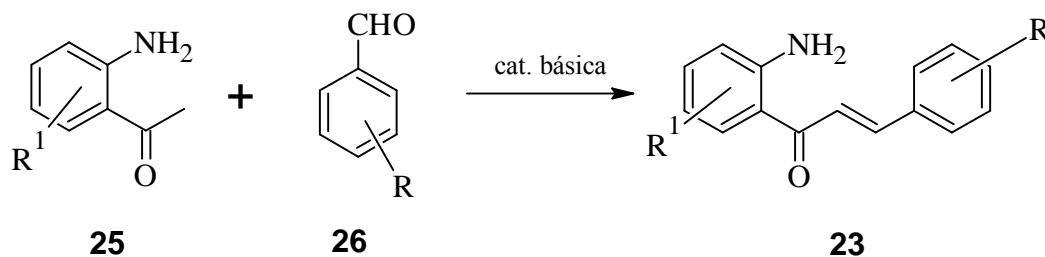


Figura 11 - Núcleo base numerado da calcona, **24**. Núcleo base numerado da 2'-aminocalcona, **23a**.

Métodos de síntese de 2'-aminocalconas

Entre os métodos mais utilizados e reportados na literatura na síntese de calconas (**24**) encontram-se a condensação do ácido cinâmico e de alguns dos seus derivados como benzeno e derivados; isomerização de flavanonas e condensação aldólica (sob catálise ácida ou básica) de acetofenonas e benzaldeídos devidamente substituídos.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾

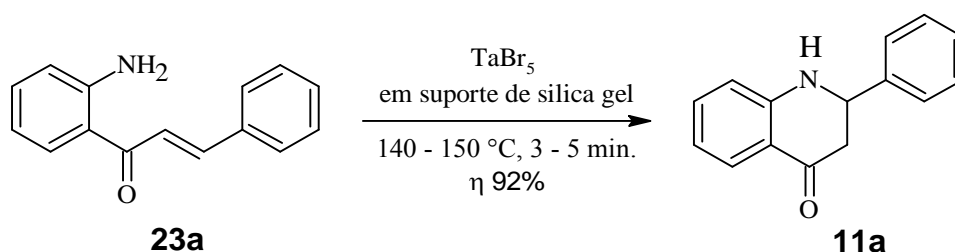
A síntese de derivados de 2'-aminocalconas (**23**) pode surgir por condensação aldólica entre 2'-aminoacetofenonas (**25**) e benzaldeídos apropriados (**26**) e geralmente é efectuada em meio básico usando NaOH^(103; 110) ou KOH^(111; 112) num álcool apropriado como solvente (Esquema 2). A base a utilizar para desprotonar o grupo metilo da 2'-aminoacetofenona depende do procedimento experimental, tal como o solvente. A possibilidade de usar 2'-aminoacetofenonas e derivados de benzaldeídos permite a síntese de uma vasta gama de compostos **23**.



Esquema 2 – Síntese de 2'-aminocalconas (**23**) por condensação de 2'-aminoacetofenonas (**25**) e benzaldeído (**26**) adequadamente substituído.

2.1.1.2 Por catálise heterogênea

O interesse em reacções de catálise heterogênea utilizando um suporte sólido ^{(113;}
¹¹⁴⁾ levou à síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11**) a partir de 2'-aminocalconas (**23**) usando brometo de tântalo (TaBr₅) na ausência de solventes. ⁽¹¹⁵⁾
Este método permitiu a ausência de produtos indesejáveis e uma simplicidade sob condições de aquecimento convencional. Neste método, utilizando um procedimento simples, uma quantidade significativa do composto **23a** foi adsorvida em TaBr₅ num suporte de sílica gel e aquecida a uma temperatura de 140-150°C durante 3 a 5 minutos (Esquema 3).



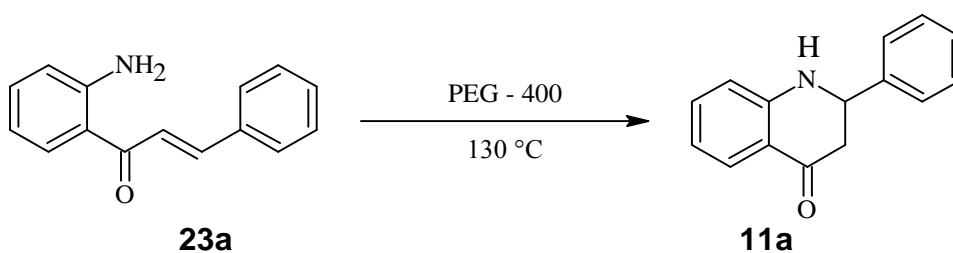
Esquema 3 - Síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**) usando TaBr₅ em suporte de sílica gel, na ausência de solvente. ⁽¹¹⁵⁾

Este procedimento levou à obtenção de elevados rendimentos e pode ser facilmente utilizado pela disponibilidade comercial quer da sílica gel quer do sal de tântalo. Por outro lado, tem a vantagem de ser um processo simples, rápido e ambientalmente limpo. Apesar do método aplicado ser eficiente com o composto **23a**, é interessante verificar que o mesmo não acontece com 2'-hidroxicalconas, presumivelmente porque o mecanismo de adição de Michael intramolecular sob aquecimento favorece o ataque do grupo amino à cetona α, β – insaturada em relação ao ataque do grupo hidroxilo. ⁽¹¹⁵⁾

Um procedimento semelhante na síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas, mas catalisado com um suporte de CeCl₃.7H₂O-NaI em alumina, foi relatado em 2007 por Ahmed e van Lier ⁽¹¹⁶⁾ e demonstrou melhores resultados que outros métodos já utilizados com argila K10 ⁽¹⁰⁶⁾ e sílica gel impregnada com InCl₃. ⁽¹⁰⁵⁾

Um outro método considerado ambientalmente “limpo” de síntese da 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**), sem qualquer aditivo, acontece pela ciclização da 2'-aminocalcona **23a** em polietilenoglicol PEG-400.⁽¹¹⁷⁾ O polietilenoglicol começou a ser utilizado como um solvente “verde” alternativo em síntese orgânica. Propriedades como baixo custo, baixa inflamabilidade, reduzida toxicidade, composição não halogenada, ser miscível com grande número de solventes e ser facilmente degradável tornam o uso deste composto como solvente muito interessante em síntese orgânica.

Kumar e colaboradores⁽¹¹⁷⁾ realizaram algumas reacções de adição de Michael de compostos carbonilo α,β -insaturados na presença de PEG e os resultados foram animadores. A ciclização de 2'-aminocalconas (**23a**) foi completa e demonstrou ser eficiente a 130°C sob aquecimento convencional (Esquema 4). No entanto, sob aquecimento com radiação MW a ciclização não se verificou.



Esquema 4 - Isomerização de **23a** em polietilenoglicol-400.⁽¹¹⁷⁾

2.1.1.2.1 Utilizando aquecimento com radiação microondas

A radiação microondas (MW) é uma radiação electromagnética não ionizante, possui uma frequência que se situa entre 300 GHz e os 300 MHz e corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. No espectro electromagnético esta radiação situa-se entre a região das radiações de infravermelho e das ondas de rádio. Este tipo de radiação provoca a migração dos iões e rotação dos dipolos mas não altera a mudanças na estrutura molecular. Altera a sua direcção quando se desloca de um material dieléctrico para outro, é reflectida por materiais metálicos e, geralmente, é absorvida por materiais dieléctricos. No entanto, existem materiais dieléctricos que absorvem pouca radiação sendo a restante transmitida.⁽¹¹⁸⁾

Razões que levaram ao início de síntese de compostos em química orgânica utilizando aquecimento por radiação MW prendem-se com os bons rendimentos observados e a drástica redução nos tempos de reacção, sendo esta particularmente vantajosa na preparação de fármacos isotopicamente lábeis que têm um tempo de meia-vida relativamente curto⁽¹¹⁹⁾ ou em catálise onde tempos de reacção curtos preservam o catalisador da decomposição e aumentam a eficiência do mesmo.⁽¹²⁰⁾

Na síntese química utilizando aquecimento com radiação MW, os compostos polares absorvem significativamente esta radiação ao contrário dos compostos de baixa polaridade. A capacidade dos compostos absorverem radiação MW está fortemente relacionada com a sua constante dielétrica e isso permite que a energia possa ser absorvida apenas por alguns constituintes da amostra ou solventes levando a uma maior selectividade, comparativamente ao aquecimento convencional. Outra importante descoberta prende-se com o facto de ser indiferente a ocorrência de reacções em meio heterogéneo ou homogéneo, permitindo assim o uso desta técnica num vasto leque de reacções. Quanto aos solventes, é possível o uso de solventes de baixo e elevado ponto de ebulição, no entanto, nestes últimos, o aumento das constantes de reacção pode ser conseguido ajustando-se o volume ao recipiente e aumentando a quantidade de energia MW usada na síntese. Factores que parecem ser determinantes para um bom resultado são a utilização de volumes, pressão e temperatura adequados.⁽¹²¹⁾

As principais vantagens do uso de radiação MW como técnica de aquecimento permitem indicar alguns exemplos da sua aplicação em reacções de ciclo-adição,⁽¹²²⁾ na síntese de radioisótopos,⁽¹¹⁹⁾ na química dos fulerenos,^(123; 124) com polímeros,⁽¹²⁵⁾ na química heterocíclica,^(126; 127) com hidratos de carbono,^(128; 129) em catálise homogénea⁽¹³⁰⁾ e heterogénea⁽¹³¹⁾ e em química combinatória e medicinal.^(132- 136)

A possibilidade de utilizar reacções sem solvente tem sido uma mais-valia já que, a não utilização de solvente na reacção elimina a necessidade de reciclar, descartar e manipular um solvente orgânico que muitas vezes é tóxico, inflamável e ataca a camada de ozono.^(137; 138) Estes novos métodos de síntese têm um cuidado particular com o ambiente e em química foram catalogados de “química verde” e têm existido alguns exemplos também com uso de radiação MW.^(134;137; 139)

O aquecimento com radiação microondas ou aquecimento dielétrico torna-se assim uma alternativa ao aquecimento sob condições clássicas, pelo facto de que alguns materiais (líquidos ou sólidos) poderem transformar energia em calor. Os princípios envolvidos no aquecimento incluem conceitos físicos e químicos, tais como temperatura, ligação química, estrutura molecular, momento de dipolo, polarização, capacidade calorífica e constante dielétrica. Os materiais dielétricos podem ser aquecidos por aplicação de energia electromagnética de alta frequência.⁽¹¹⁸⁾

Os efeitos térmicos surgem de diferentes características entre o aquecimento por radiação microondas e o aquecimento convencional (Tabela 2).

Tabela 2 - Características de aquecimentos por radiação microondas e convencional. ⁽¹³⁹⁾

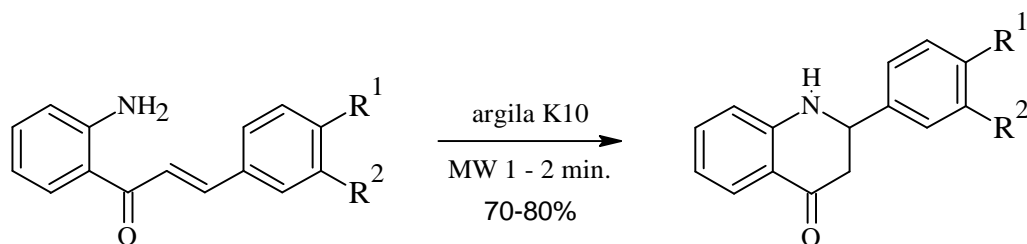
Aquecimento com radiação microondas	Aquecimento sob condições clássicas
Ligação energética	Condução/ transmissão
Ligação a nível molecular	Aquecimento superficial
Rápido	Lento
Volumétrico	Superficial
Selectivo	Não selectivo
Dependência das propriedades do material	Menor dependência das propriedades do material

Para além dos efeitos térmicos, surgem também os efeitos não térmicos ou o chamado “efeito específico de microondas” e têm sido apontados como os efeitos causados pela radiação electromagnética, os quais são responsáveis pelas maiores velocidades de reacção quando comparadas com o aquecimento convencional e que podem surgir da interacção entre o campo electromagnético e o material. A expressão também é geralmente usada quando o resultado da reacção não coincide com o resultado obtido no aquecimento convencional como diferentes selectividades ou rendimentos superiores. No entanto estes factores têm sido controversos para alguns autores que mostram uma igual velocidade de reacção para ambas as técnicas de aquecimento. ⁽¹⁴⁰⁾

Quando se utiliza radiação MW é usual verificar o sobreaquecimento de líquidos polares que leva a um aumento de temperatura acima do seu ponto de ebulição. Este acontecimento é justificado pelo que se chama “transferência de calor invertido”, ou seja, ocorre uma transferência de calor do meio irradiado para o exterior. ^(141; 142) Este efeito não acontece geralmente no aquecimento convencional e é usado para aumentar os rendimentos e eficiência de certos processos. ⁽¹³⁹⁾

As vantagens na utilização da radiação MW em síntese orgânica têm sido importantes, no entanto é extremamente importante a optimização das condições reaccionais. A temperatura, pressão, volume e os solventes que se utilizam podem ser factores determinantes.

As 2'-aminocalconas podem ser facilmente isomerizadas em 2-aril-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-onas por via de uma reacção de Michael intramolecular usando argila K10 sob irradiação MW (Esquema 5). ⁽¹¹⁸⁾ O efeito catalítico desta argila tem sido largamente testado sob irradiação MW. ^(137;140; 143;144)



23a: $R^1 = R^2 = H$

23b: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$

23c: $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$

23d: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

23e: $R^1 = Cl$, $R^2 = H$

23f: $R^1 = Br$, $R^2 = H$

23g: $R^1 = R^2 = OCH_3$

11a: $R^1 = R^2 = H$

11b: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$

11c: $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$

11d: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

11e: $R^1 = Cl$, $R^2 = H$

11f: $R^1 = Br$, $R^2 = H$

11g: $R^1 = R^2 = OCH_3$

Esquema 5 - Síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-g**) por ciclização em presença de argila K10. ⁽¹¹⁸⁾

Geralmente a argila K10 é usada como catalisador pela sua elevada capacidade de troca catiónica, por ser expansível e por apresentar locais ácidos de Brønsted e de Lewis, sendo utilizada em reacções que requerem catálise ácida. ^(145; 146) A eficiência da sua acidez de Lewis é comparável a outros ácidos de Lewis como o $AlCl_3$. ⁽¹⁴⁶⁾

Na argila K10, os catiões podem ser protões ou catiões polarizantes (por exemplo Al^{3+} , Cr^{3+} ou Fe^{3+}) e a acidez dependerá dos catiões presentes inter-camadas ($H_3O^+ > Al^{3+} > Ca^{2+} > Na^+$). Apesar de uma elevada acidez presumir uma elevada capacidade catalítica da argila isso não indica uma elevada selectividade, pelo contrário. A fim de garantir uma certa selectividade a acidez deve ser controlada. ⁽¹⁴³⁾

2.1.2 Organocatálise

O desenvolvimento de reacções assimétricas organocatalíticas tem tido algum interesse em síntese orgânica nos últimos anos.⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾ Em 2000, List e colaboradores⁽¹⁵¹⁾ relataram o uso de vários aminoácidos como catalisadores assimétricos em reacções de condensação aldólica entre acetona e diversos aldeídos, revelando-se a L-prolina como o aminoácido que apresentou melhores resultados, conseguindo rendimentos entre os 54 e os 97%.

As vantagens no uso deste aminoácido centram-se principalmente na sua não toxicidade, é comercialmente acessível em ambas as formas enantioméricas e de baixo custo. É solúvel em água e pode ser removido facilmente por extracção aquosa. Nos últimos anos tem sido relatado com sucesso o uso de L-prolina como um organocatalisador enantiomericamente selectivo, bem como alguns dos seus derivados.⁽¹⁵²⁾

O interesse na L-prolina (Figura 12, **27**) como catalisador assimétrico tem levado à utilização deste composto no desenvolvimento e estudo de inúmeras reacções como reacções aldólica, de Mannich, de Michael, entre outras.^(148; 153)

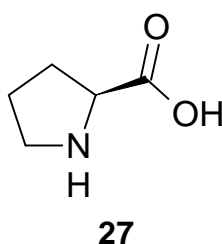


Figura 12 – Estrutura química da L-prolina (**27**).

Estruturalmente, a L-prolina tem vantagens que a tornam num importante catalisador assimétrico em vários tipos de reacções: é uma molécula bifuncional que pode funcionar como catalisador ácido e básico devido aos dois grupos funcionais que possui e lhe permitem estas duas funcionalidades; por outro lado, pode estar envolvida em complexos metálicos como ligando bidentado e ainda tem a vantagem de estar envolvida em catálise por processos via imina ou enamina (Figura 13).⁽¹⁴⁸⁾

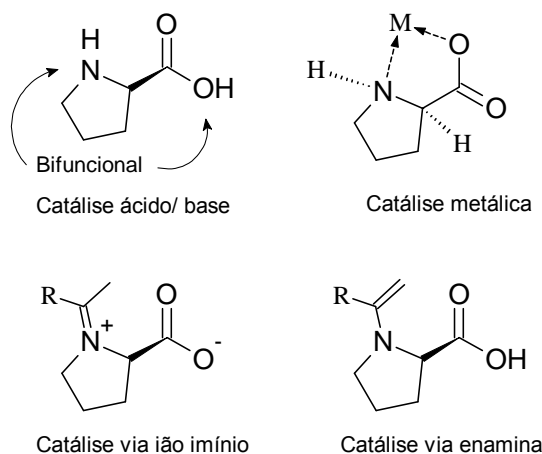
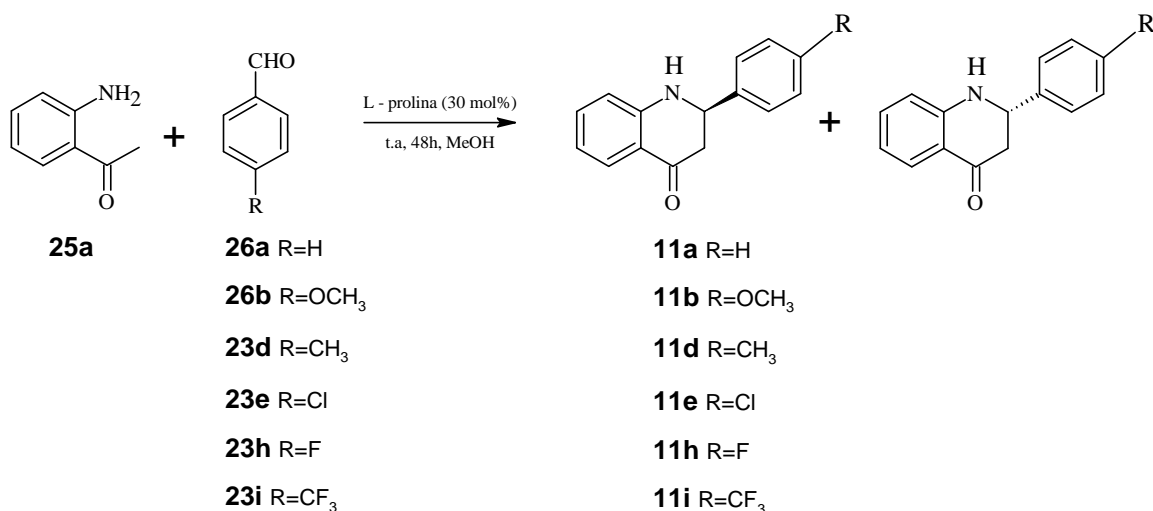


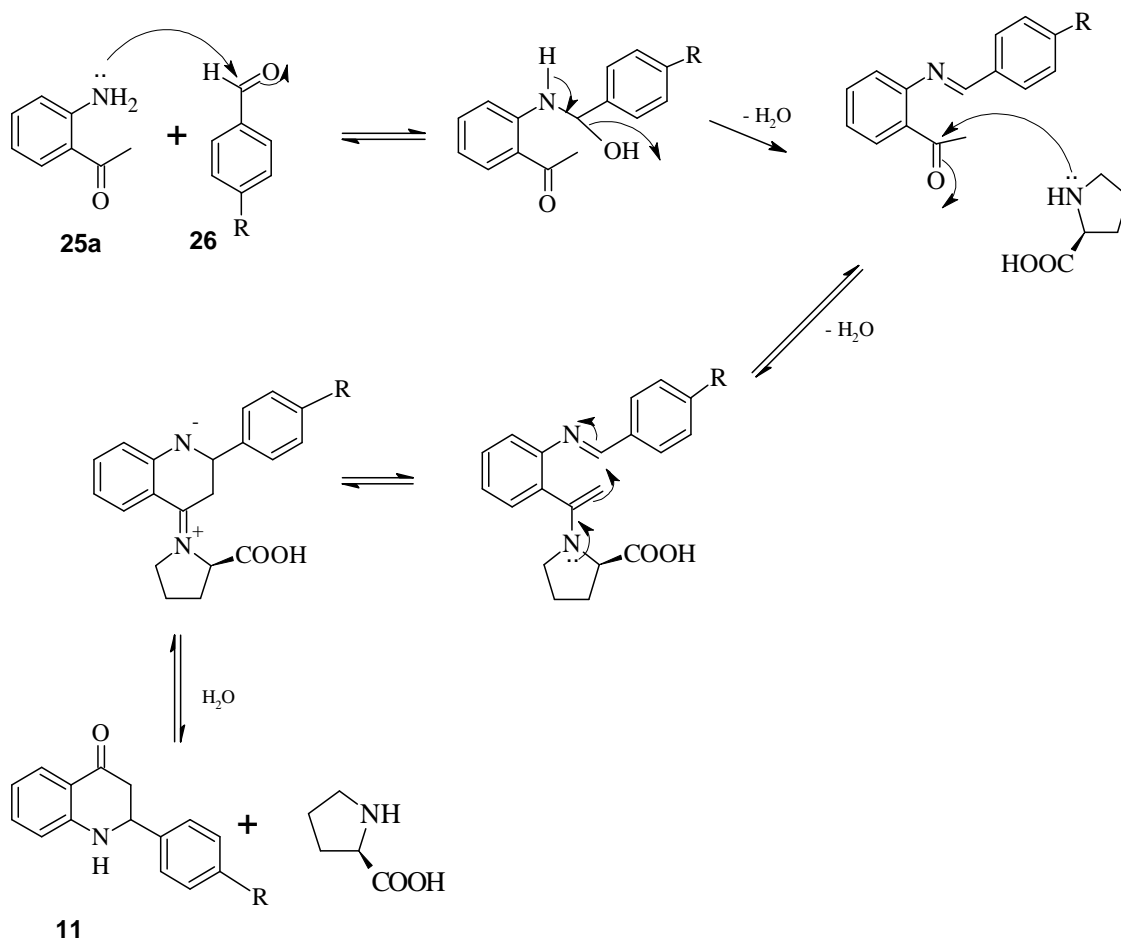
Figura 13 – Modos de acção da L-prolina como organocatalisador.

Estudos anteriormente efectuados demonstraram que as 2'-hidroxiacetofenonas e arilaldeídos sob uma suave condensação “one-pot”, na presença de L- prolina, ^(148; 154-161) originavam 2-aryl-2,3-di-hidroflavan-4(1*H*)-onas (**11a,b**; **11d,e**; **11h,i**) em elevados rendimentos. ⁽¹⁶²⁾ Tendo em conta esta informação, Chandrasekhar e colaboradores ⁽¹⁶³⁾ fizeram reagir 2'-aminoacetofenona (**25a**) e vários benzaldeídos (**26a,b**; **26d,e**; **26h,i**) em quantidades equimolares sob agitação em metanol, na presença de L-prolina (30 mol%). Os rendimentos obtidos variaram entre 79 e 93% (Esquema 6).



Esquema 6 - Estratégica geral para a síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a,b**; **11d,e**; **11h,i**) partindo de 2'-aminoacetofenona (**25a**). ⁽¹⁶³⁾

O mecanismo de reacção sugerido por Chandrasekhar e colaboradores ⁽¹⁶³⁾ está ilustrado no Esquema 7.



Esquema 7 - Mecanismo para a síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11**) partindo de 2'-aminoacetofenona (**25a**) usando L-prolina como organocatalisador. ⁽¹⁶³⁾

Quando se utiliza L-prolina, apesar de se formarem os dois enantiómeros de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas **11** (58:41) a sua proporção revela, ainda que pouca, alguma selectividade do catalisador. Este facto revela uma vantagem relativamente ao uso de catálise básica (Esquema 1, pág. 23).

2.1.3 Outros métodos de síntese

Existem outros métodos de síntese de derivados 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas reportados na literatura e que têm tido alguma relevância:

- ✓ A primeira síntese catalítica enantiosselectiva de derivados de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas surge em 2005 por Shintani e colaboradores.⁽¹⁶⁴⁾ Estes autores sintetizaram estes compostos por uma reacção de adição 1,4- utilizando reagentes arilzinco na presença de clorometilsilano catalisada por ródio (II). A aplicação de catalisadores quirais é uma abordagem de quarta geração em síntese assimétrica e que tem suscitado algum interesse. Nesta abordagem, um substrato pró-quiral é directamente convertido num produto quiral pelo uso de um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral.⁽¹⁶⁵⁾ O ligando usado deve induzir uma diferença enantiomérica no complexo de modo a proporcionar uma síntese assimétrica. O binap, 2-2'- Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo é o ligando quiral usado nesta síntese. É usado em catálise assimétrica sobre as mais variadas condições e tem a vantagem de ser dos catalisadores comercialmente mais acessíveis.
- ✓ Metátese de derivados de *O*-alcinilanilina com derivados de aldeídos, catalisada por SbF₅-MeOH.⁽¹⁶⁶⁾ Esta síntese “*one-pot*” apresenta rendimentos moderados e uma elevada selectividade na formação do isómero *trans*.
- ✓ O uso de tioacetais ceténicos como dienófilos em reacções de Diels- Alder sob catálise ácida com *N*-ariliminas. A estratégia sintética inicia-se com a síntese de ditioacetais ceténicos cíclicos que posteriormente se convertem em 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas. A escolha de ditioacetais não é aleatória bem como as condições de reacção, podendo ocorrer casos de insucesso.⁽¹⁶⁷⁾
- ✓ Nieman e colaboradores⁽¹⁶⁸⁾ utilizaram um catalisador de paládio, Pd (0), de modo a sintetizarem 3-carboximetoxi-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas. As condições reaccionais permitiram de modo simultâneo formar o núcleo 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona e a inserção da cadeia lateral de 2-acetato. Este método tem a vantagem de reduzir o número de passos de reacção e aumentar os rendimentos, comparativamente aos métodos existentes anteriormente na literatura.^(169; 170)

- ✓ Também utilizando catálise com paládio, Solé e colaboradores ⁽¹⁷¹⁾ descreveram o primeiro exemplo de substituição nucleófila a grupos amida por espécies σ -arilpaládio. A reacção de acilação catalisada por Pd (0) permitiu a síntese de 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas. Anteriormente Solé e colaboradores ⁽¹⁷²⁾ já tinham, a partir de β -(2-iodoanilino)ésteres, desenvolvido o primeiro exemplo de substituição nucleófila em grupos ésteres por haletos de arilo.

PARTE II

ESTUDO E OPTIMIZAÇÃO DE SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS 2-ARIL-2,3-DI-HIDROQUINOLIN- 4(1 *H*)-ONA

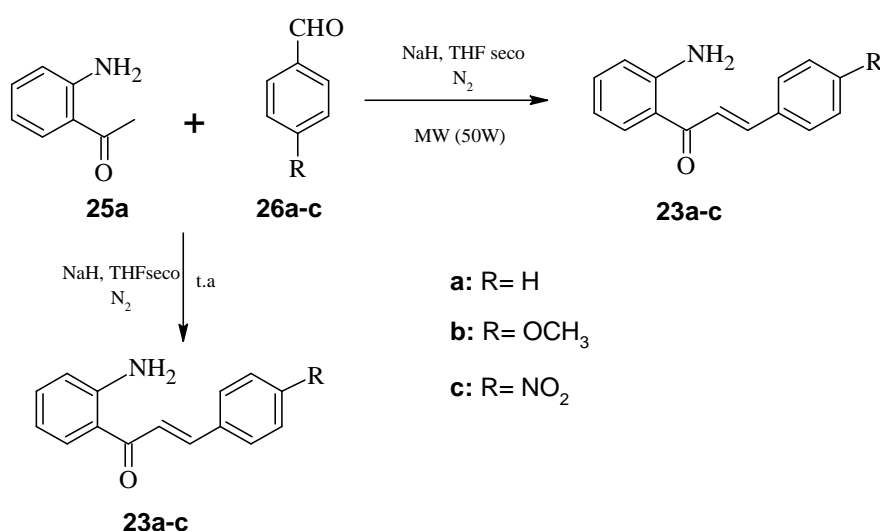
1 Métodos de síntese neste trabalho

1.1 Síntese por isomerização de 2'-aminocalconas

A síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) por isomerização de 2'-aminocalconas (**23a-c**) requereu a síntese prévia destas, bem como a optimização das condições de reacção.

1.1.1 Síntese de 2'-aminocalconas

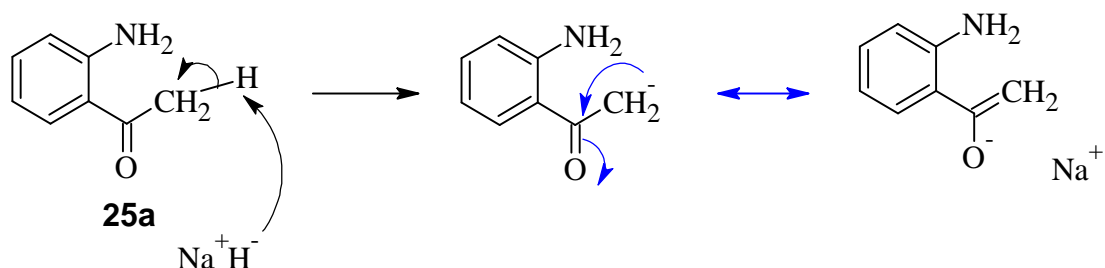
Neste trabalho foram sintetizadas 2'-aminocalconas (**23a-c**) por reacção de condensação aldólica de 2'-aminoacetofenona (**25a**) e benzaldeídos (**26a-c**) à temperatura ambiente e sob radiação MW (Esquema 8). A base utilizada foi NaH e o solvente utilizado foi THF seco. O solvente escolhido deveu-se à base utilizada pois o hidreto de sódio é extremamente reactivo na presença de água. Por outro lado, a escolha da base deveu-se a evitar o uso de soluções aquosas de NaOH ou KOH, bases geralmente utilizadas na síntese de 2'-aminocalconas, a fim de evitar o surgimento da reacção secundária de Cannizzaro. As reacções foram efectuadas em atmosfera inerte sob azoto para evitar oxidação dos benzaldeídos usados, particularmente **26c** e também para preservar o solvente da humidade do ar.



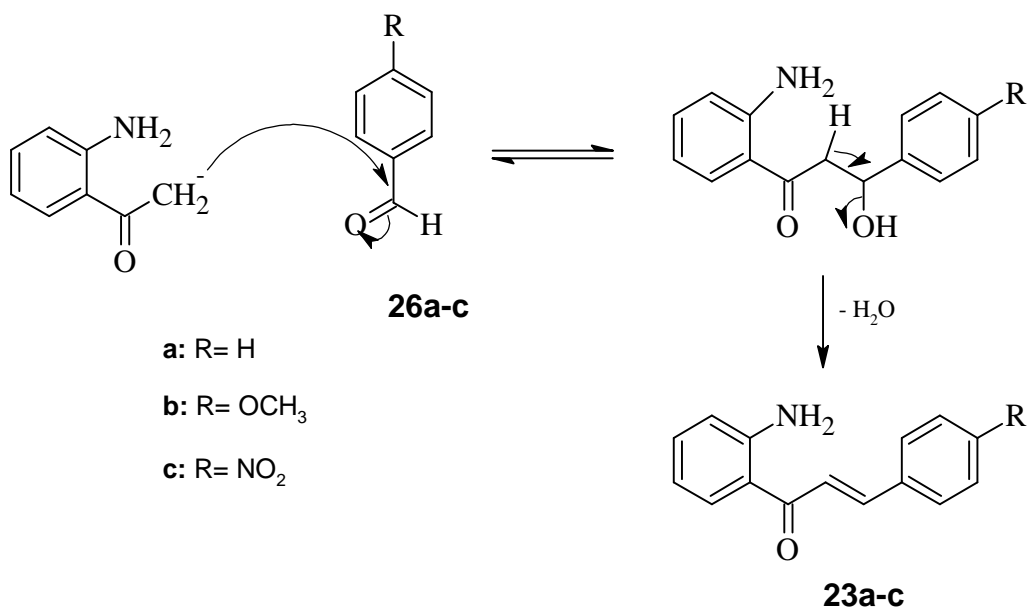
Esquema 8 – Síntese de 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Na condensação aldólica, o primeiro passo do mecanismo é a formação do carbanião que é estabilizado por ressonância. O segundo passo consiste no ataque do carbanião ao centro electrofilico do benzaldeído com formação do aldol que, por desidratação, leva à formação das 2'-aminocalconas (**23a-c**). As condições de reacção devem ser controladas para que o sentido do equilíbrio seja a formação do aldol e posterior desidratação. Muitas vezes o equilíbrio é orientado no sentido directo da reacção por controlo da temperatura, tornando-se difícil experimentalmente devido às condições reaccionais serem efectuadas, por vezes, a temperaturas constantes (Esquema 9).

Primeiro passo: formação do carbanião



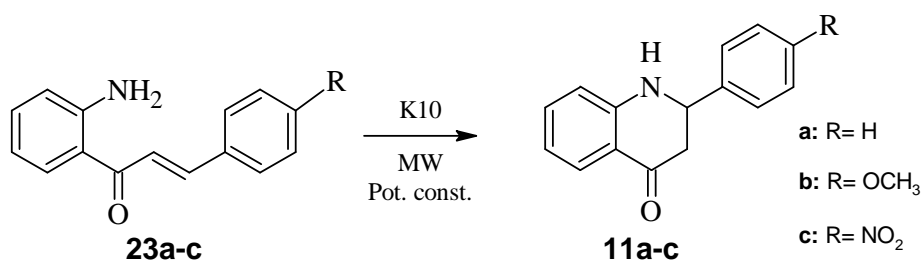
Segundo passo: condensação aldólica



Esquema 9 – Mecanismo da síntese de 2'-aminocalconas (**23a-c**) por condensação aldólica.

1.1.2 Isomerização de 2'-aminocalconas

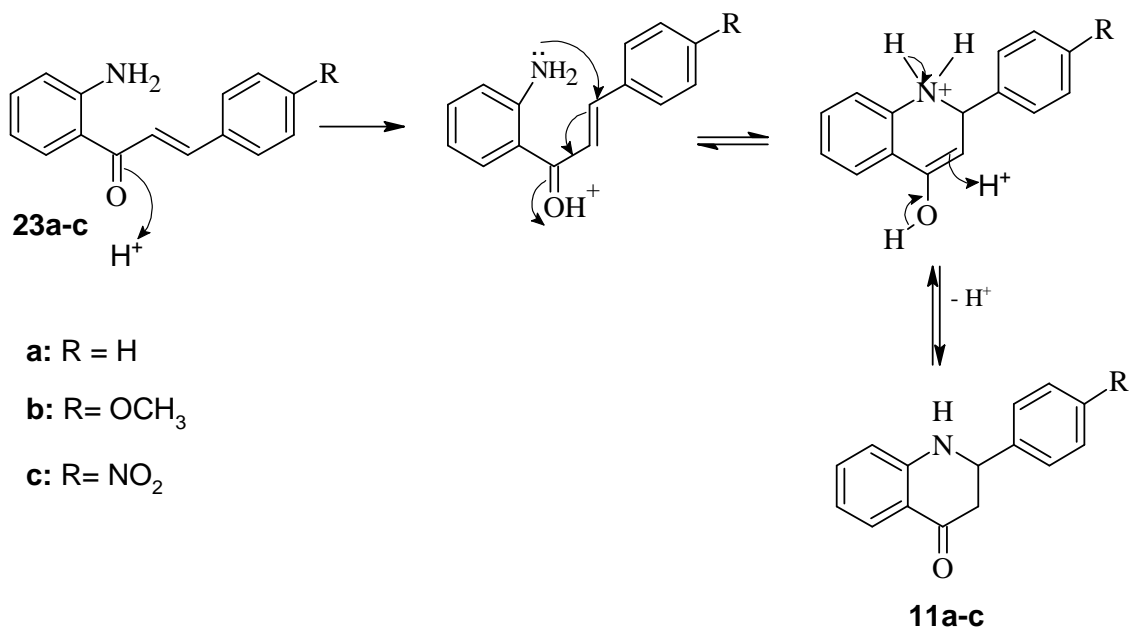
A isomerização das 2'-aminocalconas foi efectuada segundo o método já experimentado por Varma, ⁽¹⁸¹⁾ utilizando a catálise heterogénea com argila montmorillonite K10 como suporte sólido e o aquecimento com radiação microondas (Esquema 10).



Esquema 10 – Isomerização de 2'-aminocalconas (**23a-c**) em 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**).

Neste processo sintético foram efectuadas algumas alterações referentes ao processo relatado na literatura. Ao contrário do que já fora efectuado por Varma e colaboradores, ⁽¹⁸¹⁾ utilizou-se aquecimento com radiação MW a uma pressão constante e não a uma temperatura constante, e o reactor com a mistura dos compostos em argila K10 não foi colocado num banho de alumina, necessário para a estabilização da temperatura mas inserido directamente no aparelho de microondas.

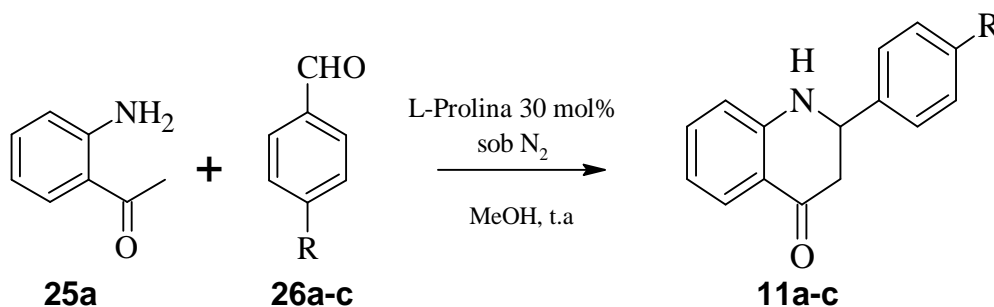
O processo mecanístico de isomerização de 2'-aminocalconas (**23a-c**) por catálise ácida está exemplificado no Esquema 11. O meio ácido promove a protonação do oxigénio do grupo carbonilo. O grupo amina, com o seu par de electrões não compartilhado exerce uma função de nucleófilo que ataca o carbono C-β electrofílico por uma adição conjugada. Este processo é facilitado pelo sistema carbonílico α,β-insaturado, que por deslocação dos electrões π retira a carga positiva do oxigénio, estabilizando-o. Uma vez que a forma cetónica é mais estável, por um equilíbrio ceto-enólico, o carbono oxidado recupera a sua hibridação sp^2 levando à formação de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**).



Esquema 11 – Síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) por reacção intramolecular de Michael.

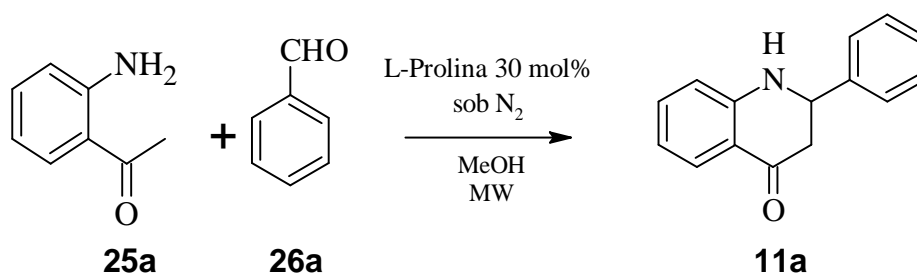
1.2 Organocatálise

A síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) por reacção directa da 2'-aminoacetofenona (**25a**) com benzaldeídos (**26a-c**) utilizando L-prolina como catalisador baseou-se no trabalho de Chandrasekhar e colaboradores.⁽¹⁶³⁾ Inicialmente tentou-se reproduzir o método de síntese já utilizado, no entanto com pequenas alterações, fazendo reagir, sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente, os benzaldeídos **26a-c** e 2'-aminoacetofenona **25a** em quantidades equimolares, utilizando L-prolina como catalisador (30 mol%) em metanol. Este método pareceu relativamente útil uma vez que aparentemente permite a formação dos compostos **11a-c** de forma directa sem necessitar da síntese prévia de 2'-aminocalconas (**23**), geralmente o precursor utilizado na síntese destes compostos (Esquema 12).



Esquema 12 – Síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) usando L-prolina como catalisador sob condições clássicas de aquecimento.

Como base deste trabalho e a fim de otimizar a reacção de síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**), foi utilizado a técnica de aquecimento com radiação de microondas com o objectivo de conseguir melhores rendimentos, maior selectividade e sobretudo menores tempos de reacção (Esquema 13).



Esquema 13 - Síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas usando L-prolina como catalisador com radiação MW como fonte de aquecimento.

2 Síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas por isomerização de 2'-aminocalconas.

2.1 Estudo e optimização de síntese de 2'-aminocalconas

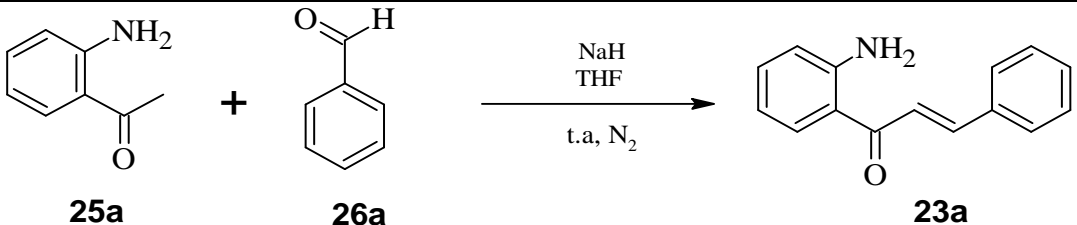
Para otimizar as condições de síntese de 2'-aminocalconas (**23a-c**) foi escolhido um procedimento inicial (Tabela 3, Entrada 1) já experimentado no Departamento de Química da Universidade de Aveiro na síntese de compostos análogos, as 2'-hidroxicalconas: ⁽¹⁰⁷⁾ fez-se reagir à temperatura ambiente o composto **25a** (1 mL) com o composto **26a** (1.1 equiv) em THF seco (30 mL) na presença de 2 equiv de NaH. A reacção foi controlada por TLC e ao fim de 1h 30 terminou-se a reacção. Acidificou-se a mistura reaccional até pH 2, extraiu-se a fase orgânica com diclorometano e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo laranja. Por TLC verificou-se a presença dos reagentes de partida **26a** e **25a** no meio reaccional, juntamente o produto 2'-aminocalcona (**23a**). A reacção não foi completa e verificou-se um baixo rendimento (20%).

A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura éter de petróleo/DCM (1:1). Apesar desta mistura se ter mostrado satisfatória na separação dos compostos por TLC, a mistura de solventes não foi a melhor escolha, devido à separação não efectiva dos compostos **25a** e **23a**. Foi necessário um estudo do comportamento destes compostos usando diferentes misturas como eluente. O resultado obtido demonstrou que uma mistura de solventes hexano/AcEt (9:1) levava a uma separação mais efectiva, no entanto com dificuldades inerentes ao longo tempo no processo separativo. A purificação de **25a** e **23a** foi posteriormente efectuada por cromatografia em coluna usando sílica flash com uma mistura inicial de hexano/AcEt (9:1) e aumentando gradualmente a polaridade para mistura final de hexano/AcEt (9:4).

A importância de conseguir uma total conversão do reagente de partida **25a** deve-se ao facto de ser extremamente difícil a purificação de 2'-aminocalcona (**23a**) na presença de 2'-aminoacetofenona (**25a**). Estes compostos têm um comportamento muito semelhante ao nível da polaridade, têm R_fs similares e não são facilmente separados e purificados por cromatografia, por outro lado, quando a quantidade de 2'-aminoacetofenona **25a** é significativa, a 2'-aminocalcona (**23a**) não precipita (existe na forma de óleo e não é isolável). A 2'-aminocalcona (**23a**) precipitou numa mistura de acetato de etilo/ hexano apenas num elevado estado de pureza. A precipitação em etanol

revelou-se ineficaz, possivelmente devido ao grupo 2'-amino do composto **23a** que levará a uma fácil solvatação em etanol.

Tabela 3 – Estudo de síntese de 2'-aminocalcona (**23a**) à temperatura ambiente.

					
25a		26a		23a	
Entrada	25a (mmol)	26a (equiv)	NaH (equiv)	t	η (%)
1	8.0	1.1	2	1h30	20
2	8.0	1.1	3	17h	30
3	8.0	1.5	3	54h	31
4	8.0	2	3	20h	56

Após este procedimento inicial, verificou-se que a existência de reagentes de partida indicava uma necessidade de aumentar a quantidade de base NaH. Pelo que se aumentou a quantidade de 2 equiv para 3 equiv. A reacção foi sendo monitorizada por TLC e verificou-se ao fim de 17h que na mistura reaccional deixara de existir o composto **26a**, devido a possível degradação. O aumento da quantidade de base pareceu ser um factor importante no aumento do rendimento, obtendo-se o composto **23a** com melhor rendimento (30%), (Tabela 3, Entrada 2).

A presença de 2'-aminoacetofenona (**25a**) e ausência de benzaldeído (**26a**) no meio reaccional (Tabela 3, Entrada 2) sugeriu que este se tenha decomposto na presença do oxigénio do ar, possivelmente no procedimento experimental quando foi feita a monitorização da reacção por TLC. Apesar de todo o procedimento ter sido cuidadosamente efectuado, a fim do meio reaccional não entrar em contacto com o ar e a reacção ter sido efectuada em atmosfera de azoto, é possível que tenha existido a oxidação do benzaldeído na presença de oxigénio.

Na procura de obter uma reacção completa com os mesmos reagentes de partida, aumentou-se a quantidade inicial de **26a** para 1.5 equiv (Tabela 3, Entrada 3). Ao fim de 54h verificou-se a ausência de benzaldeído no meio reaccional. Mais uma vez a reacção foi incompleta com a degradação de benzaldeído que muito possivelmente é facilitada pelos longos tempos reaccionais.

Sob as condições de aquecimento clássico descritas não se conseguiu obter a 2'-aminocalcona (**23a**) em rendimento satisfatório, uma vez que a conversão de 2'-aminoacetofenona (**25a**) nunca foi completa e a síntese de **23a** foi sempre muito morosa devido ao processo de purificação e isolamento.

Uma vez que o aquecimento com radiação MW traz vantagens tanto na redução de tempos de reacção como na pureza dos produtos formados, na esperança de conseguir reduzir significativamente o tempo de reacção procedeu-se à síntese de **23a** por aquecimento com radiação MW. Deste modo, fez-se reagir **25a** com 1.5 equiv de **26a** em THF seco, numa atmosfera de azoto em meio alcalino (2 equiv de NaH), a uma potência constante de 50 W.ⁱ (Tabela 4, Entrada 5). A reacção foi controlada por TLC a cada 10 min de reacção e ao fim de 40 min foi interrompida quando se não se observou evolução na formação do composto **23a** na presença dos reagentes de partida. A presença dos reagentes **25a** e **26a** deveu-se provavelmente à deficiente quantidade de base que não possibilitou a total desprotonação do grupo metilo com formação do carbanião. O uso de 2 equiv de base pareceu necessário quando se recorreu ao aquecimento com radiação MW. O NaH é um composto que requer alguns cuidados, pelo que tentou-se diminuir a sua quantidade.

Para garantir a desprotonação do grupo metilo, o procedimento anterior sofreu uma ligeira alteração. Fez-se reagir sob radiação MW durante 5 min a 2'-aminoacetofenona (**25a**) com 2 equiv de NaH ao fim do qual, adicionou-se 1.5 equiv de benzaldeído (**26a**). Após 45 min de reacção a presença de reagentes de partida levaram a adição de mais 1 equiv de base. Ao fim de 20 minutos verificou-se ausência de **26a** e a presença de **25a** por reagir, sugerindo que o benzaldeído (**26a**) não seria suficiente (Tabela 4, Entrada 6). Mais uma vez se verificou que o benzaldeído **26a** se degrada para longos tempos de reacção.

Devido ao insucesso na síntese de **23a** com 1.5 equiv de **26a**, aumentou-se a quantidade deste para 2 equiv e efectuou-se a síntese quer pelo método de aquecimento clássico (Tabela 3, Entrada 4) quer por aquecimento com radiação MW (Tabela 4, Entrada 7). Os resultados foram surpreendentes! O rendimento da reacção nos dois métodos de aquecimento, subiu drasticamente para 56 e 87%, respectivamente. Apesar desta semelhança, a reacção por aquecimento com radiação MW revelou-se vantajosa em dois aspectos cruciais: o produto formado apresentou um rendimento superior e a conversão da 2'-amioacetofenona (**25a**) relevou-se completa, evitando o processo separativo dos compostos **25a** e **23a**.

ⁱ Temperatura máxima de 55°C. Garantiu que não se ultrapassava o ponto de ebulição do solvente THF.

Tabela 4 - Estudo de síntese de 2'-aminocalconas **23a-c** em condições de aquecimento com radiação MW, a potência constante.

CC(=O)c1ccccc1N + O=Cc1ccc(R)cc1
 $\xrightarrow[\text{MW (50 W)}]{\text{NaH, THF, N}_2}$
CC(=O)c1ccccc1N/C=C/c2ccc(R)cc2

25a **26a-c** **23a-c**

Entrada	26	25a (mmol)	26 (equiv)	NaH (equiv)	t (min)	η (%)
5	a	4.0	1.5	2	40	30
6	a	4.0	1.5	3	65	51
7	a	4.0	2	3	120	87
8	b	4.0	2	3	20	83
9	c	4.0	2	3	20	77

A utilização de benzaldeídos substituídos surge no interesse de estudar o seu comportamento relativamente ao benzaldeído não substituído, comparando tempos de reacção e rendimentos nas reacções. Utilizaram-se benzaldeídos substituídos com um substituinte doador de electrões (**26b**) e um substituinte sacador de electrões (**26c**).

Uma vez que apenas a utilização de aquecimento com radiação microondas apresentou resultados satisfatórios, a utilização dos benzaldeídos (**26b**) (Tabela 4, Entrada 8) e (**26c**) (Tabela 4, Entrada 9) foram apenas experimentados sob esta técnica.

Ambas as reacções foram monitorizadas de 10 em 10 min e foram terminadas ao fim de 20 min, após se a ausência de reagentes de partida. A diminuição drástica nos tempos de reacção demonstrou a importância dos grupos substituintes. No entanto, ao contrário do esperado, o produto com maior rendimento não foi a 2'-aminocalcona (**23c**) mas sim a (**23b**).

Na condensação aldólica, o grupo nitro na posição 4 do benzaldeído é um grupo que aumenta o carácter electrofílico do carbono do grupo carbonilo, facilitando o ataque do carbanião. Pelo contrário, o grupo metoxilo diminui esse carácter electrofílico, diminuindo a tendência de um ataque nucleófilo por parte do carbanião (Figura 14). Um rendimento inferior de **23c** poderá estar relacionado com a maior degradação do benzaldeído (**26c**), mais sensível a mecanismos de oxidação.⁽¹⁰⁷⁾

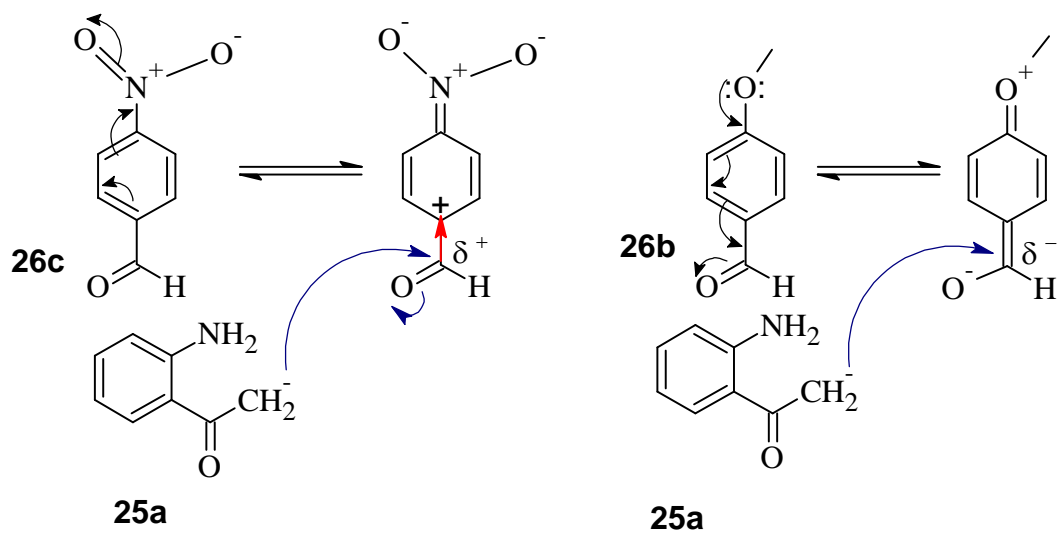
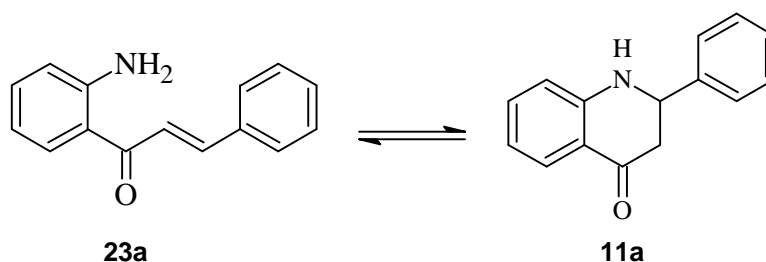


Figura 14 – Efeito dos grupos substituintes no centro electrofílico da condensação aldólica.

2.2 Isomerização de 2'-aminocalconas

O estudo inicial baseou-se no estudo de Varma.⁽¹⁸¹⁾ O estudo de isomerização de 2'-aminocalconas, apenas foi efectuado com a 2'-aminocalcona (**23a**) (Tabela 5, Entradas 1-10).

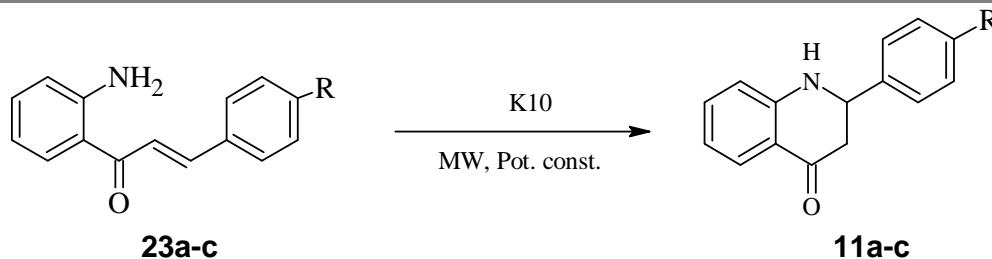
Juntou-se 0.1 g de 2'-aminocalcona (**23a**) em argila K10 num cadinho de porcelana e misturaram-se os dois compostos com a ajuda de um pilão. Este procedimento não foi eficaz devido à porosidade do cadinho reter parte do composto, pelo que a quantidade de 2'-aminocalcona (**23a**) recuperada para a reacção sob aquecimento com radiação MW foi apenas 0.065g. A mistura foi colocada sob radiação MW a uma potência constante de 300W, sob atmosfera de azoto e a reacção foi monitorizada por TLC a cada 2 min (Tabela 5, Entrada 1). O rendimento de 89% foi feito com base na presença do composto **23a** que não foi totalmente convertido. À semelhança do que acontece com a 2'-aminoacetofenona (**25a**) e 2'-aminocalconas (**23a-c**), a purificação torna-se um processo difícil e moroso. Os R_fs de **11a** e **23a** são muito semelhantes e os compostos em solução estão num equilíbrio isomérico (Esquema 14), convertendo-se facilmente um no outro, pelo que, a morosidade do processo separativo leva a perdas do composto **11a**, baixando o rendimento.



Esquema 14 – Equilíbrio isomérico, em solução, dos compostos **23a** e **11a**.

No processo separativo usaram-se as mesmas condições já descritas inicialmente. No caso em que a separação dos compostos **23a** e **11a** não foi completa por c.c., procedeu-se à separação dos compostos por cromatografia de placa fina com a mesma mistura de solventes hexano/AcEt (9:1) e foi-se aumentando a polaridade até hexano/AcEt (4:1).

Tabela 5 – Estudos de síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas por isomerização de 2'-aminocalconas por catálise heterogênea, usando como catalisador argila K10, e com aquecimento com radiação microondas a uma potência constante.



Entrada		m (g)	m(g) K10	Pot. (W)	t (min)	η (%)
1	23a	0.065	1.0	300	6	89 ⁱⁱ
2	23a	0.1	1.0	400	5	86
3	23a	0.1	1.0	400	4	42
4	23a	0.1	1.0	500	6	82
5	23a	0.2	2.0	400	10	-
6	23a	0.2	0.2	500	10	-
7	23a	0.2	0.2	600	10	-
8	23a	0.2	1.0	400	10	83
9	23a	0.2	1.0	500	15	64
10	25a + 26a	1 equiv ⁱⁱⁱ	1.0	400	10	-
11	23b	0.1	1.0	400	5	86
12	23c	0.1	1.0	400	10	50

ii Rendimento total do produto da reacção (compostos **23a** e **11a**).

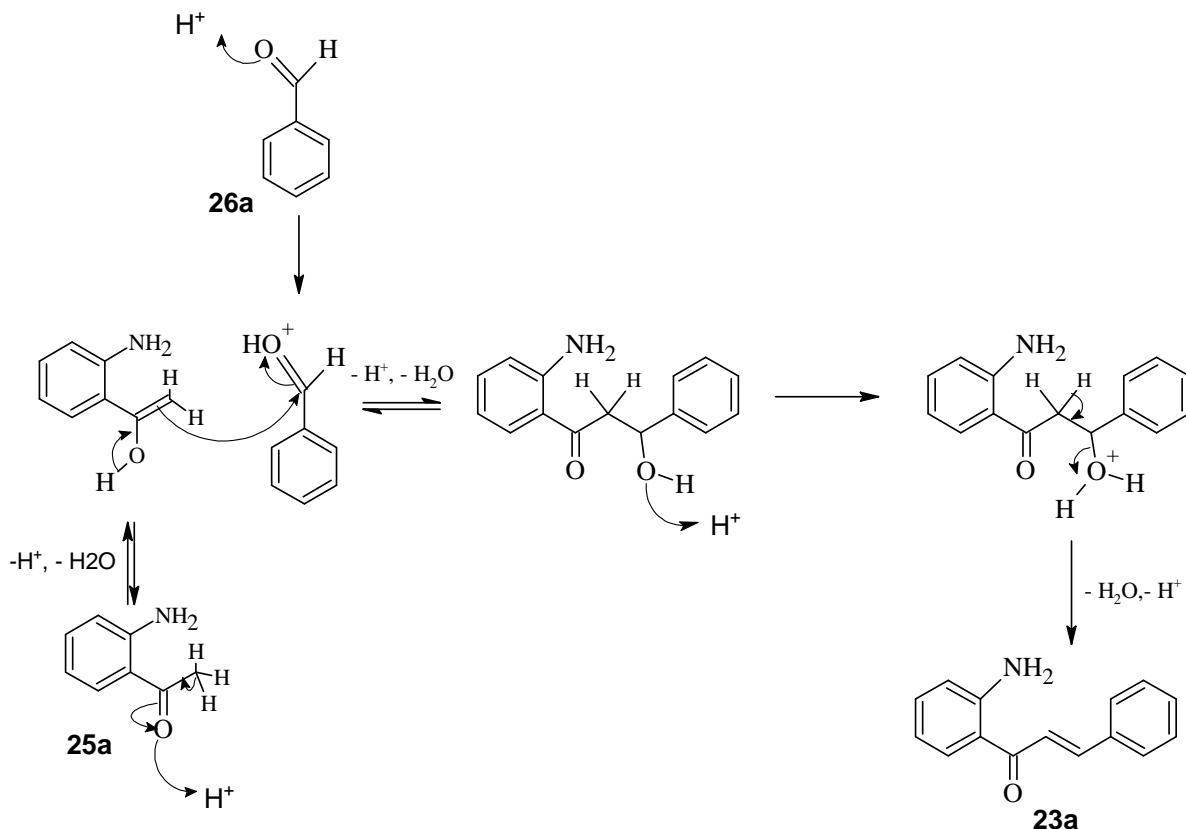
iii Utilizou-se 0,1 mL de **25a** e 1 equiv de **26a**.

Com o intuito de conseguir uma conversão total do composto **23a**, a mistura passou a ser efectuada directamente no reactor de vidro e aumentou-se a potência de radiação MW para 400 W. Os resultados demonstraram que a conversão total ocorre a esta potência num tempo de 5 min e com bons rendimentos (Tabela 5, Entrada 2). É possível verificar que a diminuição de tempo de reacção (Tabela 5, Entrada 3), ou o aumento de potência para 500 W (Tabela 5, Entrada 4), provoca uma diminuição do rendimento para 42 e 82%, respectivamente. No primeiro caso por conversão incompleta do composto **23a** e no segundo caso por degradação do composto **11a**.

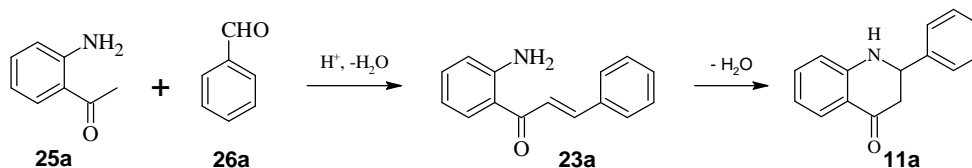
O aumento de quantidade de produto formado tentou-se por duplicação das quantidades de 2'-aminocalcona (**23a**) e de argila K10. Os resultados não foram animadores. Não ocorreu a ciclização da 2'-aminocalcona (**23a**), mesmo com o aumento de potência da radiação MW aplicada (Tabela 5, Entradas 5-7). As reacções foram monitorizadas por TLC a cada 5 min e ao fim de 10 min, sem qualquer produto **11a** formado, terminaram-se as reacções. O resultado obtido quando se utilizou 0.2 g de **23a** e 1.0 g de catalisador K10 (Tabela 5, Entrada 8) demonstrou que a funcionalidade do catalisador para maiores quantidades de reagente **23a** não depende da duplicação da sua quantidade. O que sugere que a acidez proporcionada por este, para que ocorra a reacção intramolecular de Michael é suficiente com apenas 1.0 g. No entanto quando se duplicou a quantidade de 2'-aminocalcona (**23a**) o rendimento da reacção foi ligeiramente inferior (83%) e a conversão total de **23a** ocorreu só ao fim de 10 min de reacção (Tabela 5, Entrada 8).

Pelos resultados obtidos (Tabela 5, Entrada 9), mais uma vez se verifica que aumentando a potência de radiação MW para 500 W, começa a ocorrer degradação de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**) por oxidação. Ao fim de 10 min de reacção ainda existia 2'-aminocalcona (**23a**) no meio reaccional e ao fim de 15 min interrompeu-se a reacção por conversão completa.

Uma vez que a condensação aldólica também pode ocorrer em meio ácido, tentou-se simplificar o método de síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**), usando como reagentes de partida 2'-aminoacetofenona (**25a**) e benzaldeído (**26a**) sob o catalisador ácido K10, em quantidades equimolares (Tabela 5, Entrada 10). A reacção foi monitorizada por TLC e ao fim de 10 min de reacção verificou-se a presença de 2'-aminocalcona (**23a**) e 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**) em quantidades vestigiais. No entanto apesar de ainda existir no meio reaccional 2'-aminoacetofenona (**25a**) em grande quantidade, não se verificou a presença de benzaldeído (**26a**) que possivelmente se decompôs por oxidação a potências de radiação MW elevadas e na presença de água que ocorre da formação de 2'-aminocalcona (**23a**) (Esquema 15) e da posterior ciclização em 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**) (Esquema 16).



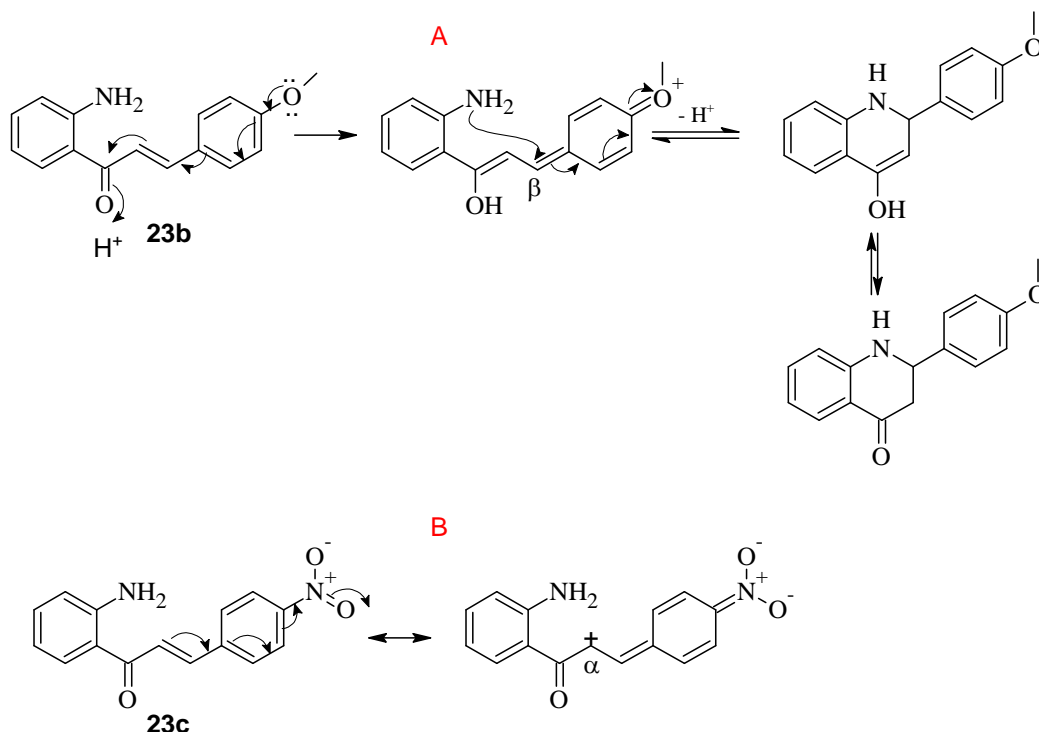
Esquema 15 – Mecanismo de condensação aldólica em meio ácido de 2'-aminoacetofenona (25a) com benzaldeído (26a) com formação de 2'-aminocalcona (23a).



Esquema 16 – Síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona, (11a) em meio ácido, partindo de 2'-aminoacetofenona (25a) e benzaldeído, (26a), em argila K10 sob irradiação MW.

Este procedimento revelou ser promissor na síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**) usando os compostos **25a** e **26a** como reagentes de partida. No entanto, a reacção deverá, no futuro, ser otimizada a fim de evitar a degradação do benzaldeído (**26a**) e promover a total conversão de 2'-aminocalcona (**23a**) no produto desejado **11a**.

A síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11b-c**) seguiu o procedimento que revelou menor tempo de reacção e maior rendimento na optimização das condições reaccionais do composto **11a** (Tabela 5, Entrada 2). A presença dos substituintes doador e sacador de electrões no anel B das 2'-aminocalconas **23b** e **23c**, respectivamente, revelou resultados contrários relativamente à 2'-aminocalcona não substituída **23a** no processo de ciclização em meio ácido como se estava à espera. O grupo metoxilo promove a protonação do grupo carbonilo, o anel aromático B substituído restabelece a ressonância facilitando o ataque nucleófilo por parte do grupo amina ao carbono C- β (Esquema 17, A). No caso da 2'-aminocalcona nitrada (**23c**), poderá existir um efeito mesomérico que cria um centro de maior deficiência electrónica no carbono C- α e não no carbono C- β (Esquema 17, B), o que poderá entrar em competição com o mecanismo de ciclização esperado (Esquema 11).



Esquema 17 – Efeito dos substituintes metoxilo e nitro nas 2'-aminocalconas **23b** (A) e **23c** (B), respectivamente, na adição aza-Michael intramolecular.

2.3 Organocatálise com L-prolina

Inicialmente seguiu-se o procedimento de Chandrasekhar e colaboradores⁽¹⁶³⁾ para a síntese da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona. Fez-se reagir em metanol, quantidades equimolares (4.0 mmol) do composto **25a** (0.5 mL) com o composto **26a** (0.13 mL) usando como catalisador L-prolina (30 mol%) à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 48h (Tabela 6, Entrada 1).

Tabela 6 – Condições experimentais e rendimentos obtidos na síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) utilizando condições clássicas de aquecimento.

<p style="text-align: center;"> <chem>NC(=O)c1ccccc1</chem> + <chem>O=Cc1ccc(R)cc1</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{L-Prolina 30 mol\% sob N}_2}$ <chem>O=C1C(=O)N(c2ccc(R)cc2)C2=CC=CC=C12</chem> </p> <p style="text-align: center;">25a 26a-c 11a-c</p>				
Entrada	MeOH (mL)	T	t	η (%)
1	20	t.a	48h	17
2	20	t.a	48h	-
3	20	t.a	48h	-
4	5	t.a	6 dias	58
5	5	35°C	48h	70

Ao contrário do esperado, não se obteve o rendimento de 85% reportado na literatura,⁽¹⁶³⁾ mas sim um rendimento muito inferior de 17%. Este facto veio levantar dúvidas quando ao tempo necessário para que a reacção fosse completa, uma vez que ao fim de 48h ainda se encontravam no meio reaccional os reagentes de partida (monitorizado por TLC). Estas condições reaccionais também foram usadas com os compostos **26b** e **26c**, no entanto, verificou-se que nestes dois casos a reacção não funcionou e a presença dos reagentes de partida era bastante significativa sendo vestigial a presença dos compostos esperados **11b** e **11c**.

No espectro de RMN de ^1H efectuado da mistura reaccional no término da reacção entre a 2'-aminoacetofenona (**25a**) e 4-nitrobenzaldeído (**26c**) catalisada com L-prolina (Tabela 6, Entrada 3) verifica-se apenas a presença destes compostos, existindo o benzaldeído (**26c**) em proporções muito inferiores (Figura 15). Os sinais referentes à ressonância dos prótons alifáticos da 2-(4'-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11c**) não se detectam, indicando que ao fim de 48 h não ocorreu evolução na reacção.

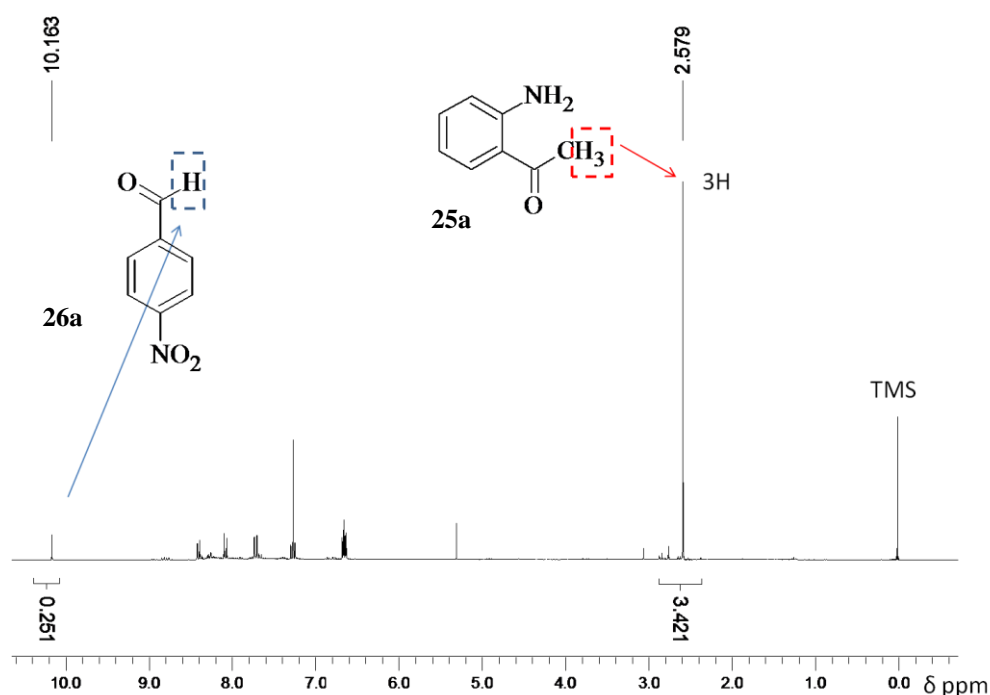


Figura 15 – Espectro da mistura reaccional no término da reacção 2'-aminoacetofenona (**25a**) com 4-nitrobenzaldeído (**26c**) catalisada com L-prolina, à temperatura ambiente, ao fim de 48h.

Tendo em conta os resultados obtidos sob condições de aquecimento clássicas, a reacção foi optimizada apenas para o benzaldeído (**26a**).

Experimentou-se aumentar o tempo de reacção e diminuir a quantidade de solvente. Após seis dias de reacção ainda existiam reagentes de partida. Apesar da reacção não ser completa, verificou-se que o rendimento subiu para 58% (Tabela 7, Entrada 4). Este facto estará, possivelmente, relacionado com o mecanismo proposto por Chandrasekhar e colaboradores (Esquema 7).⁽¹⁶³⁾ Segundo este, o primeiro passo do

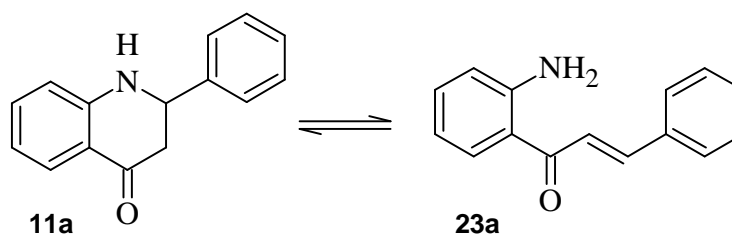
mecanismo da reacção é a formação da imina resultante da condensação entre benzaldeídos (**26**) e a 2'-aminoacetofenona (**25a**). Sabe-se que, apesar das iminas formadas por compostos aromáticos serem mais estáveis que as formadas por compostos alifáticos, geralmente a sua formação necessita de catálise ácida, caso contrário este passo reaccional torna-se muito lento.

Tendo em conta que Chandrasekhar e colaboradores ⁽¹⁶³⁾ desenvolveram o seu trabalho no Instituto de Tecnologia Química Indiano, na Índia, e este trabalho foi realizado no Departamento de Química da Universidade de Aveiro em Portugal, considerou-se a diferença geográfica e possíveis diferenças climáticas que poderiam levar a temperaturas ambientes diferentes. Repetiu-se a reacção sob uma temperatura de 35°C. Ao fim de 48h e após terminar a reacção verificou-se a importância da temperatura na síntese do composto **11a**, devido à subida do rendimento da reacção (70%) (Tabela 6, Entrada 3). A análise por TLC no final da reacção demonstrou ausência de reagentes de partida no entanto, para além do composto **11a** esperado existia alguma quantidade da 2'-aminocalcona (**23a**) que durante o processo de purificação não se conseguiu isolar por se ter degradado facilmente.

Neste trabalho não se conseguiam reproduzir os resultados obtidos por Chandrasekhar e colaboradores. ⁽¹⁶³⁾

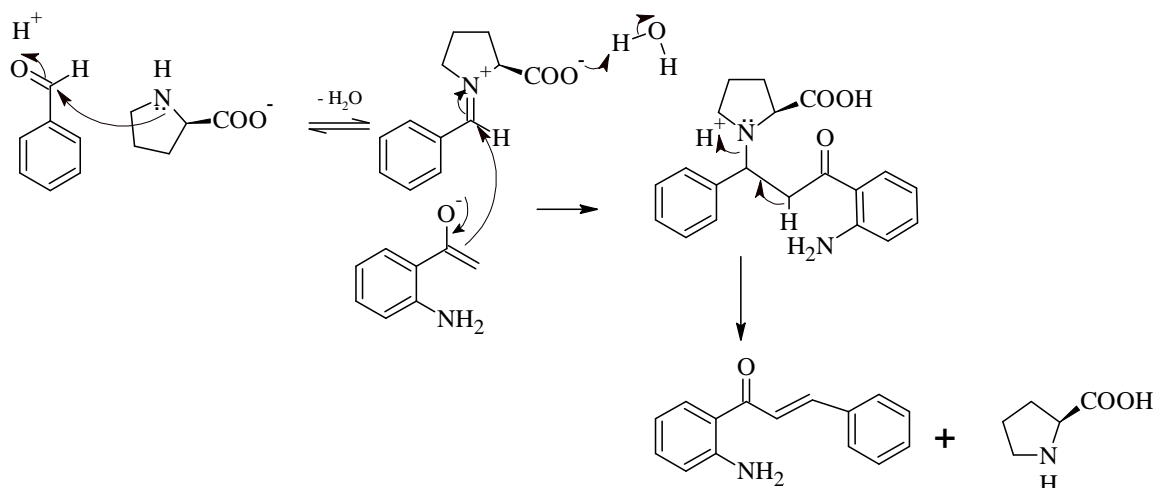
Propõe-se duas explicações para a presença da 2'-aminocalcona (**23a**) na síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**):

1. É possível que o composto **11a** possa ter sofrido uma isomerização levando à formação da 2'-aminocalcona (**23a**), uma vez que em solução este equilíbrio ocorre facilmente (Esquema 18).



Esquema 18 – Isomerização de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**) em 2'-aminocalcona (**23a**).

2. Existem estudos que revelam que a L-prolina, na presença de arilaldeídos e cetonas, catalisa reacções intermoleculares aldólicas. Apesar da maioria destas reacções ocorrerem com acetona ^(148;182; 183) e de não existirem ainda estudos profundos quanto à realização desta reacção com acetofenonas, podem ser formadas enonas, segundo List e colaboradores, ⁽¹⁸⁴⁾ de uma condensação via reacção de Mannich seguida de uma eliminação, originando 2'-aminocalcona (**23a**) e recuperando o catalisador. Estes autores revelam que a formação de enonas não ocorre por desidratação de aldóis em reacções entre benzaldeídos e cetonas na presença de L-prolina. Deste modo, é proposto o mecanismo indicado no Esquema 19.



Esquema 19 – Síntese de 2'-aminocalcona (**23a**) via reacção de Mannich seguida de eliminação.

A aplicação da técnica de aquecimento com radiação microondas na síntese do composto **11a** apresentou-se como uma alternativa, tendo em conta as suas vantagens.

Fez-se um estudo prévio do comportamento do solvente (metanol) em diversas condições utilizando radiação MW (Tabela 7), verificando-se que mantendo a temperatura constante, apesar desta ser atingida rapidamente, a potência era nula pelo que, não demonstraria qualquer vantagem relativamente à utilização de aquecimento clássico devido à inexistência de radiação.

Tendo em conta que, a uma potência constante de 20 W a temperatura atingida é consistente com os melhores resultados obtidos segundo as condições clássicas de aquecimento na síntese de **11a** e que, o ponto de ebulição do metanol é 65°C, considerou-se pertinente iniciar a síntese do composto **11a** a esta potência.

Tabela 7 – Estudo do comportamento do solvente utilizado (metanol) sob radiação microondas.

Temperatura constante (°C)	Potência obtida (W)	Potência constante (W)	Temperatura obtida (°C)
35	0	20	49
-	-	50	71

Num reactor de vidro, a 5.0 mL de metanol, juntou-se 1.40 mmol (0.17 mL) de 2'-aminoacetofenona (**25a**) a quantidades equimolares de benzaldeído (**26a**) (0.13 mL) e 0.42 mmol de L-prolina (51 mg), a uma potência constante de 20 W (Tabela 8, Entrada 6). A reacção foi monitorizada por TLC a cada 10 min. Ao fim de 100 min de reacção verificou-se que quantidade de **11a** não era significativa e no meio reaccional permaneciam os reagentes de partida, **25a** e **26a**.

Não havendo garantias que o catalisador permanecesse activo sob estas condições, achou-se pertinente a adição de uma quantidade adicional de L-prolina (10 mol%). A adição de catalisador demonstrou não ter sido factor determinante para que a reacção ocorresse. Ao fim de 130 min não ocorreu evolução na reacção.

O aumento da potência de radiação não proporcionou melhores resultados (tabela 8, Entrada 7), não sendo formado o produto **11a**. Relativamente à diminuição de potência para 17 W, após purificação por placas de camada fina e usando uma mistura de solventes hexano/AcEt (9:1), isolou-se o composto **11a** com um rendimento de 3% (Tabela 8, Entrada 8).

Tabela 8 - Condições experimentais e rendimentos obtidos na síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona utilizando aquecimento com radiação MW a potência constante.

Entrada	MeOH (mL)	Pot. (W)	t (min)	η (%)
6	5	20	130	-
7	5	30	60	-
8	5	17	60	3
9	5	300	20	11 ^{iv}
10	5	300	40	15 ^{iv}

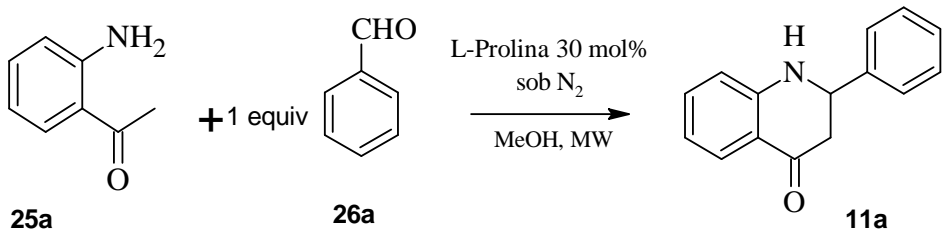
^{iv} Rendimento calculado pelo espectro de RMN de ¹H

Os maus resultados obtidos (Tabela 8, Entradas 6-8) levaram a alterações das condições reacionais e decidiu-se efectuar a reacção a temperatura constante. Do estudo das condições da reacção sob radiação MW, a temperatura constante obtiveram-se os seguintes resultados:

- Para uma T = 80°C e um limite máximo de radiação de 500W atingiu-se uma temperatura máxima de 71°C.
- Para uma T = 70°C, a potência máxima atingida foi de 257 W, declinando depois para uma potência na ordem dos 100W.
- Para uma Pot. = 300W, a temperatura rondou os 70°C.

Observando estes resultados, decidiu-se efectuar a reacção a uma temperatura constante de 70°C e observou-se que ao fim de 20 min não havia ocorrido formação do produto **11a** (Tabela 9, Entrada 11), pelo que se julgou ser melhor incidir na reacção uma potência constante de 300 W, potência essa que levaria a condições de refluxo da solução (Tabela 8, Entradas 9 e 10).

Tabela 9 - Condições experimentais e rendimentos obtidos na síntese de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona utilizando aquecimento com radiação MW a temperatura constante.

				
Entrada	MeOH (mL)	T (°C)	t (min)	η (%)
11	5	70	20	-

A potência constante de 300 W houve formação do produto desejado **11a** e dos produtos secundários 2'-*N*-benzilaminoacetofenona (**29**) e 2'-*N*-benziliminocalcona (**30**) (Figura 16). Devido à pouca quantidade isolada, estes compostos apenas foram caracterizados por técnicas de RMN (Parte III). Este resultado levantou dúvidas quanto à eficiência da L-prolina como catalisador segundo o mecanismo de Chandrasekhar e colaboradores,⁽¹⁶³⁾ nestas condições reacionais.

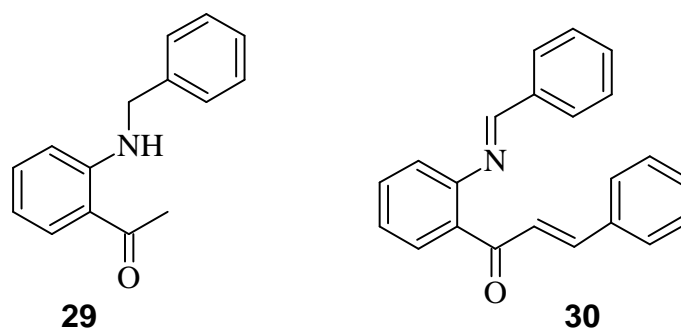


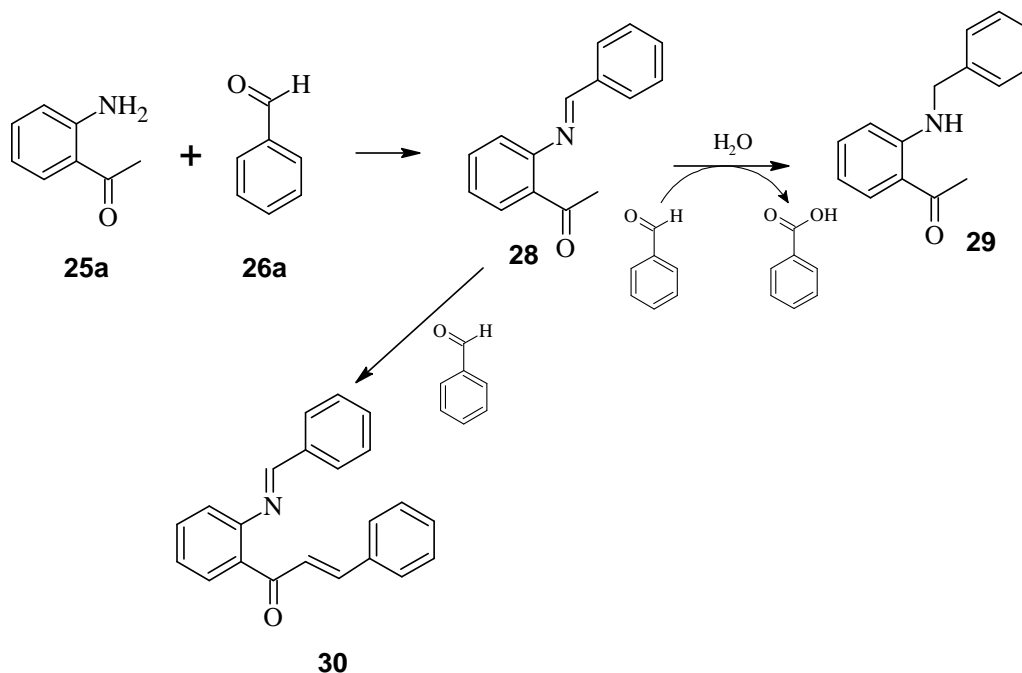
Figura 16 - Produtos secundários 2'-*N*-benzilaminoacetofenona (**29**) e 2'-*N*-benziliminocalcona (**30**).

A pouca quantidade de produto obtido levou ao cálculo das suas proporções por RMN, obtendo-se os dados indicados na Tabela 10.

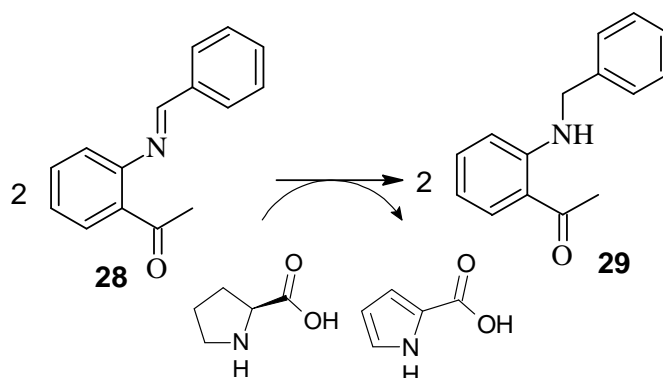
Tabela 10 – Proporções dos produtos obtidos nas reacções da Tabela 8, Entradas 9 e 10

Entrada	30 η (%)	31 η (%)	11a η (%)	Conv. 25 (%)
9	37	Vestigial	11	48
10	22	Vestigial	15	37

A presença do composto **29** indica a ocorrência de uma condensação entre o grupo amino da 2'-aminoacetofenona (**25a**) e o benzaldeído (**26a**) formando a imina **28** que posteriormente sofre uma redução levando à formação do composto **29** (Esquema 20). Por outro lado, crê-se que o primeiro produto formado seja a imina **28** que, para além de sofrer uma redução, originando o produto maioritário, sofre uma condensação aldólica levando à formação da calcona (**30**) (Esquema 20). O aumento de tempo de reacção, revelou menor conversão de 2'-aminoacetofenona (**25a**), no entanto o produto desejado surgiu em maior quantidade (15%) (Tabela 10, Entrada 10).

Esquema 20 – Formação dos produtos secundários 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**) e 2'-N-benziliminocalcona (**30**).

Na redução da imina (**28**) acredita-se que o benzaldeído tenha sofrido uma oxidação a ácido benzóico, no entanto, é possível que tenha ocorrido a oxidação da L-prolina a 2-carboxi-1(*H*)-pirrol. A conclusão que se tira é que tanto o benzaldeído (**26a**), como a L-prolina podem intervir em reacções paralelas reduzindo a formação da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**). Estes resultados vão ao encontro da facilidade com que o benzaldeído é degradado, principalmente na presença de água, e atendendo a que o metanol usado não foi previamente seco.



Esquema 21 – Redução da imina (**28**) a 2'-*N*-benzilaminoacetofenona (**29**), por oxidação da L-prolina a 2-carboxi-1(*H*)-pirrol.

Existem factores que podem estar na origem dos resultados obtidos utilizando aquecimento com radiação MW que, ao contrário do que seria de esperar, foram menos satisfatórios em relação ao uso de condições clássicas.

Mais uma vez o ponto crucial da síntese de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**) é o primeiro passo do mecanismo proposto por Chandrasekhar e colaboradores.⁽¹⁶³⁾ Estudos já efectuados demonstram que a adição nucleófila a grupos carbonílos sob irradiação MW apresenta melhores resultados quando efectuada na ausência de solventes. Segundo Varma e colaboradores⁽¹⁸⁷⁾ a reacção de aminas primárias e secundárias com aldeídos é substancialmente acelerada utilizando argila K10, pelo que, nas nossas condições reaccionais a formação da imina usando solvente poderá apresentar maiores tempos de reacção. Por outro lado, a água libertada neste passo pode ser prejudicial ao ataque da L-prolina à imina formada uma vez que existe grandes diferenças na constante dieléctrica entre ambas e o equilíbrio pode não tender no sentido directo como é indicado no mecanismo proposto por Chandrasekhar e colaboradores.⁽¹⁶³⁾

Outro factor que deverá ser tido em conta é o aquecimento selectivo que geralmente é uma das vantagens do uso de radiação MW na síntese de compostos orgânicos. Este tipo de radiação gera um rápido e intenso aquecimento em substâncias polares, por outro lado, substâncias apolares não absorvem radiação e não são aquecidas. Tendo isto em conta, o efeito do solvente pode ser de grande importância. Sendo o metanol um solvente polar prótico e estando em excesso em relação aos reagentes, a principal interacção pode ocorrer entre o solvente e a radiação MW. A transferência de energia é só depois feita das moléculas do solvente para as moléculas dos reagentes, pelo que, pode-se esperar que os efeitos específicos do MW nos reagentes seja diminuído e, por isso a reacção ocorra de maneira similar à do aquecimento clássico. Os efeitos da radiação MW diminui quando a polaridade dos solventes aumenta (se os reagentes também apresentarem polaridade) e torna-se bastante evidente quando as reacções se dão na ausência de solvente.⁽¹¹⁸⁾

No futuro deverão ser realizadas algumas modificações no método usado uma vez que, os resultados obtidos indicam que ocorrem reacções paralelas entre o catalisador e os benzaldeídos. Os aldeídos aromáticos (incluindo **26c**) podem condensar com a L-prolina formando iletos de azometino sofrendo depois reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.^(182; 188; 189) Possivelmente deverá ser necessário adicionar à reacção 2'-aminoacetofenona (**25a**) em excesso ou reduzir a quantidade de catalisador a fim de melhorar os resultados obtidos. Aliás, os exemplos descritos na literatura indicam, geralmente, o uso de cetonas em grande excesso a fim de evitar este tipo de reacções secundárias.

A degradação ou inactivação da L-prolina sob radiação MW poderá ser outro factor a ter em conta. Estudos já efectuados demonstram alternativas ao uso deste catalisador por ser difícil a sua actividade em meio aquoso devido ao seu ponto isoeléctrico. Na literatura encontram-se alternativas às condições reaccionais usando L-prolina como catalisador em reacções envolvendo cetonas e benzaldeídos, como por exemplo, complexada com zinco⁽¹⁹⁰⁾ em meio aquoso ou misturada em PEG.⁽¹⁵⁸⁾ O complexo Zn[L-prolina]₂⁽¹⁹¹⁾ tem a vantagem de já ter tido bons resultados sob radiação MW e funcionar como um catalisador ácido de Lewis em reacções de ciclização sem solvente. Estas metodologias são promissoras e deverão ser considerados em estudos futuros. Lamentavelmente, por falta de tempo não foi possível estudar com mais pormenor esta reacção organocatalítica.

PARTE III

CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

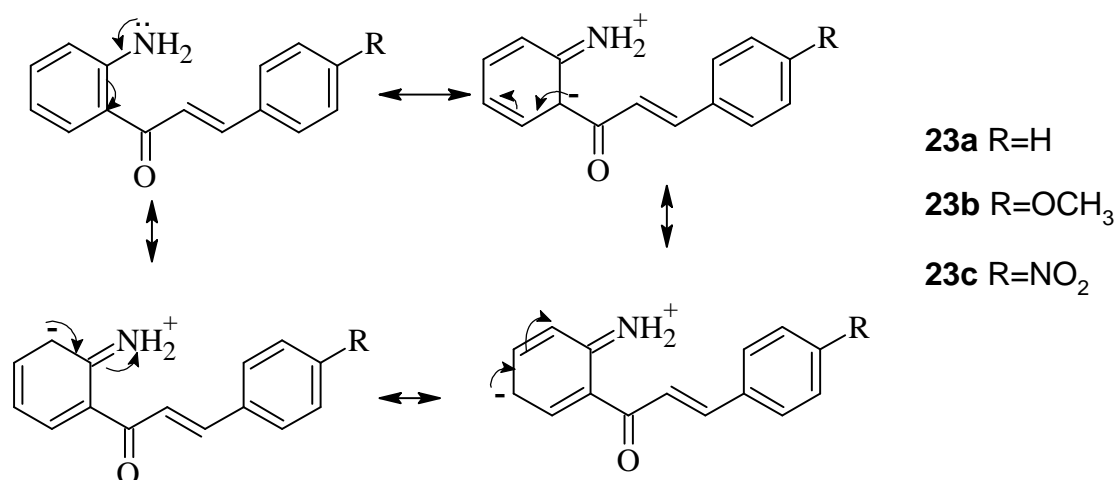
1 Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

1.1 Caracterização de 2'-aminocalconas

Os espectros de RMN de ^1H da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) (Figura 17) apresentados nesta secção, bem como o seu estudo, serão representativos das 2'-aminocalconas (**23a-c**) estudadas. As 2'-aminocalconas (**23a** e **23c**) foram caracterizadas de forma similar. Os seus espectros apresentam algumas diferenças nos sinais das ressonâncias dos protões e dos carbonos do anel B devido aos grupos ligados na posição 4 e estas diferenças serão assinaladas quando se justificar e estão indicadas nas tabelas 11 e 12, respectivamente.

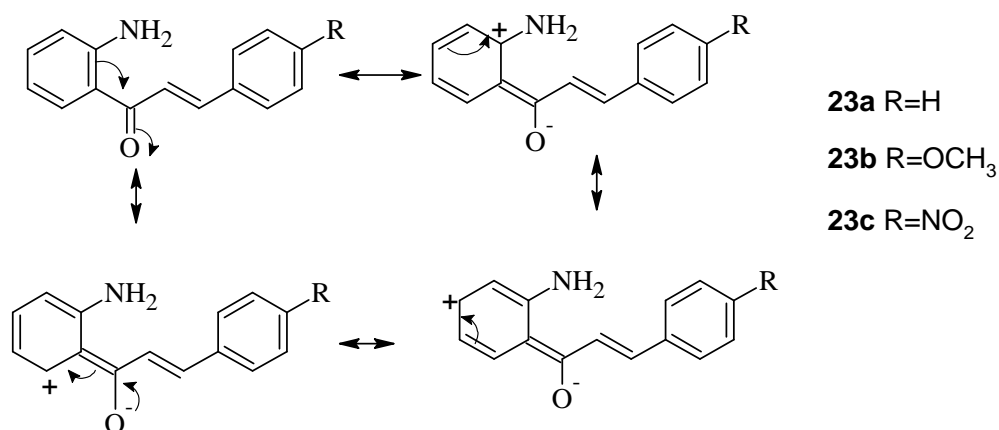
Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (RMN de ^1H) das 2'-aminocalconas (**23a-c**) apresentam um sinal em forma de singuleto largo correspondente à ressonância dos dois protões do grupo amina a δ 6.32- 6.41 ppm (Tabela 11). Estes protões são considerados lábeis por facilmente existirem trocas entre si e o solvente pelo que, apresentam-se como sinais de baixa intensidade e largos. A ausência de picos mais estreitos, de maior intensidade e desviados para campo mais baixo é indicativo de que estes protões não estabelecem ligações de hidrogénio intramoleculares com o oxigénio do grupo carbonilo que se encontra ligado ao carbono adjacente.

O grupo 2'-amino, por efeito mesomérico (Esquema 22), aumenta a densidade electrónica no anel benzénico, particularmente, nas posições *orto* e *para*. Este aumento de densidade electrónica provoca uma escudagem, quer nos protões (H-3' e H-5') quer nos carbonos (C-1', C-3' e C-5') atenuando o campo magnético sentido por estes átomos pelo que, as frequências sentidas são menores que nos restantes protões e carbonos do anel A.



Esquema 22 – Efeito mesomérico protector provocado pelo grupo amina nas posições *orto* e *para* do anel A, nas 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Por outro lado, o grupo carbonilo, na posição 1', por ser um grupo sacador de electrões, exerce um efeito contrário (Esquema 24), diminuindo a densidade electrónica do anel, particularmente nas posições *orto* e *para*. A diminuição de densidade electrónica nestas posições provoca uma desescudagem nos respectivos protões (H-6' e H-4') e carbonos (C-2', C-6' e C-4). Adicionalmente, o protão H-6' está sujeito ao efeito desprotector de anisotropia magnética do grupo carbonilo, devido ao movimento dos electrões π da dupla ligação que o deslocam para desvios químicos mais elevados.



Esquema 23 - Efeito mesomérico desprotector provocado nas 2'-aminocalconas (**23a-c**) pelo grupo carbonilo nas posições *orto* e *para* do anel A.

Com excepção da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**), que apresenta um singuleto correspondente à ressonância dos 3 protões equivalentes do grupo metoxilo a δ 3.86 ppm, todos os outros sinais dos espectros de RMN de ^1H das 2'-aminocalconas (**23a-c**) apresentam sinais a desvios químicos superiores a 6.00 ppm, com excepção dos protões do grupo amina, este facto é indicativo da presença de protões ligados a carbonos de hibridação sp^2 (Figura 17).

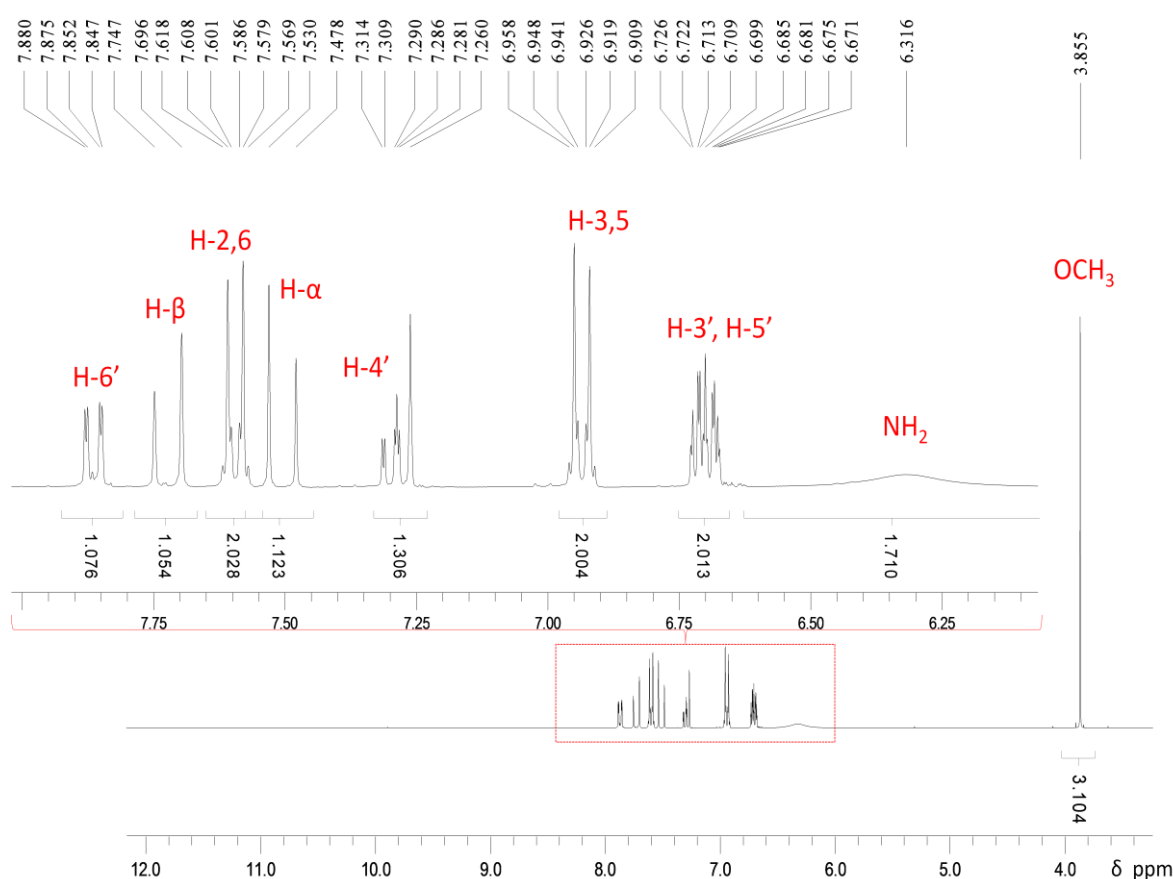


Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 17) é possível assinalar o protão aromático H-6' das 2'-aminocalconas (**2a-c**). A ressonância deste protão surge como duplo duplete a δ 7.85-7.87 ppm (Tabela 11) e apresenta os maiores valores de frequência, relativamente aos outros protões aromáticos, devido a dois efeitos de desescudagem que reforçam o campo magnético aplicado, aumentando assim, a frequência necessária para que ocorra absorção de radiação: efeito mesomérico e efeito de anisotropia magnética provocado pelo movimento dos electrões π do grupo carbonilo. A multiplicidade destes protões surge devido ao acoplamento com o protão H-5' ($^3J_{\text{H,H}}$ 7.7-8.4 Hz) e com o protão H-4' ($^4J_{\text{H,H}}$ 1.3-1.5 Hz).

Outro sinal facilmente identificável no espectro RMN de ^1H da 2'-aminocalcona (**23a** e **23b**) refere-se à ressonância do próton H- β (d, δ 7.72-7.75 ppm) que surge a frequências elevadas devido ao efeito por ressonância provocado pelo grupo carbonilo no sistema α , β -insaturado. Este próton acopla com H- α (δ 7.62-7.70 ppm, Tabela 11) com constantes de acoplamento $^3J_{H,H}$ 15.6 e 15.5 Hz para **23a** e **23b**, respectivamente. Estes valores das constantes de acoplamento $^3J_{H-\alpha,H-\beta}$ são indicativos da configuração *trans* destes prótons vinílicos.

Relativamente à 2'-aminocalcona (**23c**), os prótons H- α e H- β surgem como um singuleto a δ 7.73 ppm, como ilustra o espectro da Figura 18, indicando que estes dois prótons sentem um ambiente químico muito semelhante. Esta semelhança deve-se ao efeito por ressonância adicional, relativamente às 2'-aminocalconas (**23a,b**), provocado pelo grupo nitro na posição 4 que, ao deslocar para si os electrões π do sistema insaturado conjugado provoca uma menor escudagem no próton H- α (Esquema 24, b) criando também uma deficiência electrónica neste próton, surgindo o sinal da sua ressonância a valores de frequência superiores relativamente ao próton H- α das outras 2'-aminocalconas.

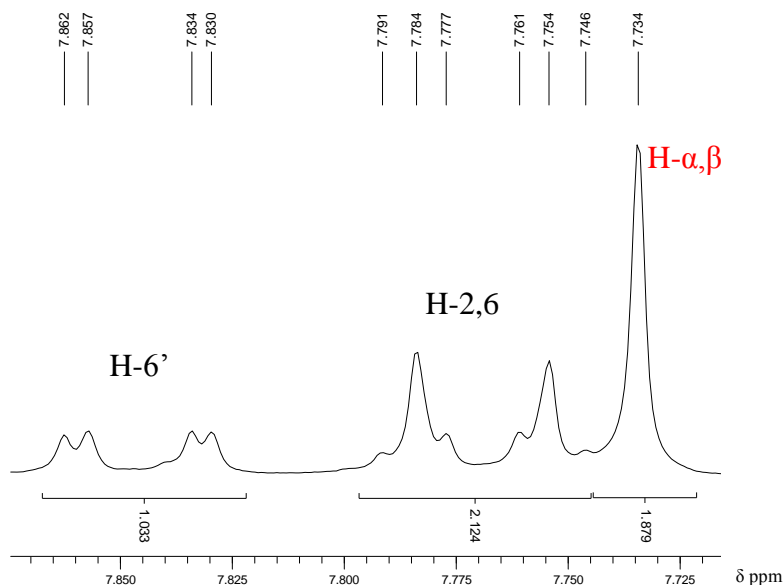
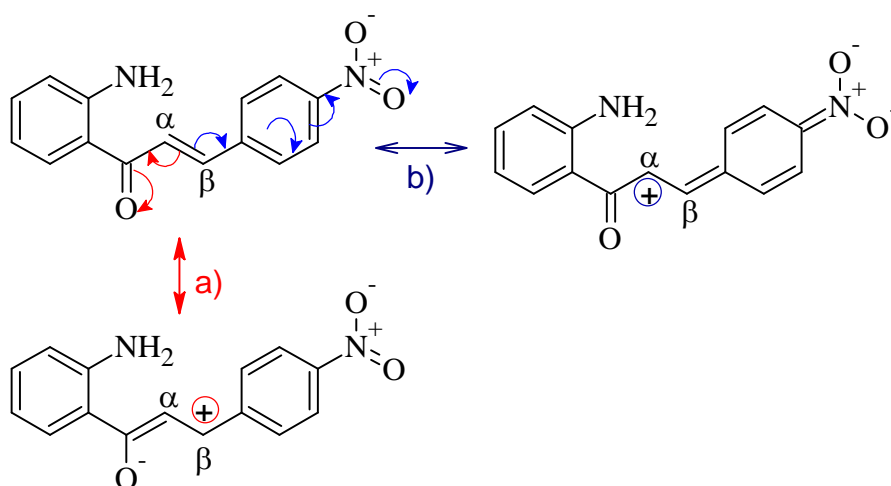


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H ampliado de 2'-amino-4-nitrocalcona (**23c**).



Esquema 24 - a) Efeito mesomérico desprotector provocado pelo grupo carbonilo sobre o próton H- β . b) Efeito mesomérico desprotector provocado pelo grupo nitro na posição 4 do anel B sobre o próton H- α .

Tabela 11 – Desvios químicos de RMN de ^1H (δ , ppm) de 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Composto	23a	23b	23c
H- α	7.62 d $^3J_{\text{H,H}}$ 15.6 Hz	7.70 d $^3J_{\text{H,H}}$ 15.5 Hz	7.73 s
H- β	7.75 d $^3J_{\text{H,H}}$ 15.6 Hz	7.72 d $^3J_{\text{H,H}}$ 15.5 Hz	7.73 s
H-3'	6.70 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 7.6 Hz e $^4J_{\text{H,H}}$ 1.4 Hz	6.67-6.73 m	6.69-6.74 m
H-4'	7.30 ddd $^3J_{\text{H,H}}$ 6.9 e 7.6 Hz $^4J_{\text{H,H}}$ 1.5 Hz	7.28 ddd $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 e 7.2 Hz $^4J_{\text{H,H}}$ 1.3 Hz	7.33 ddd $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7 e 7.0 Hz $^4J_{\text{H,H}}$ 1.5 Hz
H-5'	6.70 ddd $^3J_{\text{H,H}}$ 6.9 e 7.7 Hz $^4J_{\text{H,H}}$ 1.4 Hz	6.67-6.73 m	6.69-6.74 m
H-6'	7.87 dd $^4J_{\text{H,H}}$ 1.5 Hz e $^3J_{\text{H,H}}$ 7.7 Hz	7.86 dd $^4J_{\text{H,H}}$ 1.3 Hz e $^3J_{\text{H,H}}$ 8.4 Hz	7.85 dd $^4J_{\text{H,H}}$ 1.5 Hz e $^3J_{\text{H,H}}$ 8.4 Hz
H-2, H-6	7.60-7.64 m	7.59 d $^3J_{\text{H,H}}$ 8.7 Hz	7.77 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 6.9 Hz $^5J_{\text{H,H}}$ 2.1 Hz
H-3, H-5	7.36-7.41 m	6.93 d $^3J_{\text{H,H}}$ 8.7 Hz	8.28 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 6.9 Hz e $^5J_{\text{H,H}}$ 2.1 Hz
H-4	7.36-7.41 m	-----	-----
NH ₂	6.33 sl	6.32 sl	6.41 sl
-OCH ₃	-----	3.86 s	-----

O assinalamento inequívoco dos restantes protões e a confirmação dos protões já referidos foi efectuado com a ajuda dos espectros bidimensionais HSQC e HMBC, bem como a identificação dos sinais de ressonância dos carbonos no espectro de RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) (espectro de RMN de ^{13}C representativo, Figura 19) os sinais das ressonâncias de carbonos facilmente identificáveis correspondem ao carbono alifático do grupo metoxilo, a δ 55.4 ppm, e ao carbono do grupo carbonilo que, por se encontrar ligado ao átomo de oxigénio por uma ligação dupla sofre um efeito desprotector por indução acentuado, desviando o valor da sua frequência para valores mais elevados (δ 191.8 ppm). Do mesmo modo, para as 2'-aminocalconas (**23a,c**), o carbono do grupo carbonilo é o carbono com maior deficiência electrónica e por isso o que apresenta valores de frequência mais elevados: δ 191.7 ppm para **23a** e δ 190.6 ppm para **23c**.

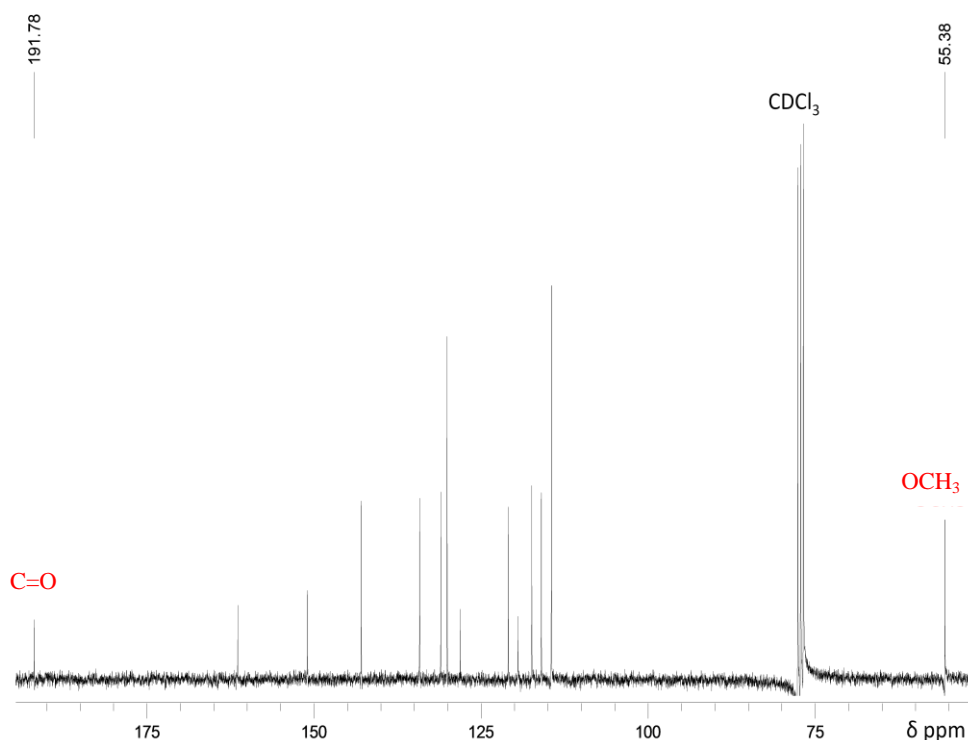


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**).

Uma vez identificado o carbono carbonílico das 2'-aminocalconas (**23a-c**), com a ajuda do espectro bidimensional HMBC facilmente se confirmaram os sinais das ressonâncias dos prótons H-6', H- α e H- β (Figura 20). O carbono carbonílico correlaciona-se em $^3J_{\text{C,H}}$ com os prótons H-6' e H- β e em $^2J_{\text{C,H}}$ com H- α .

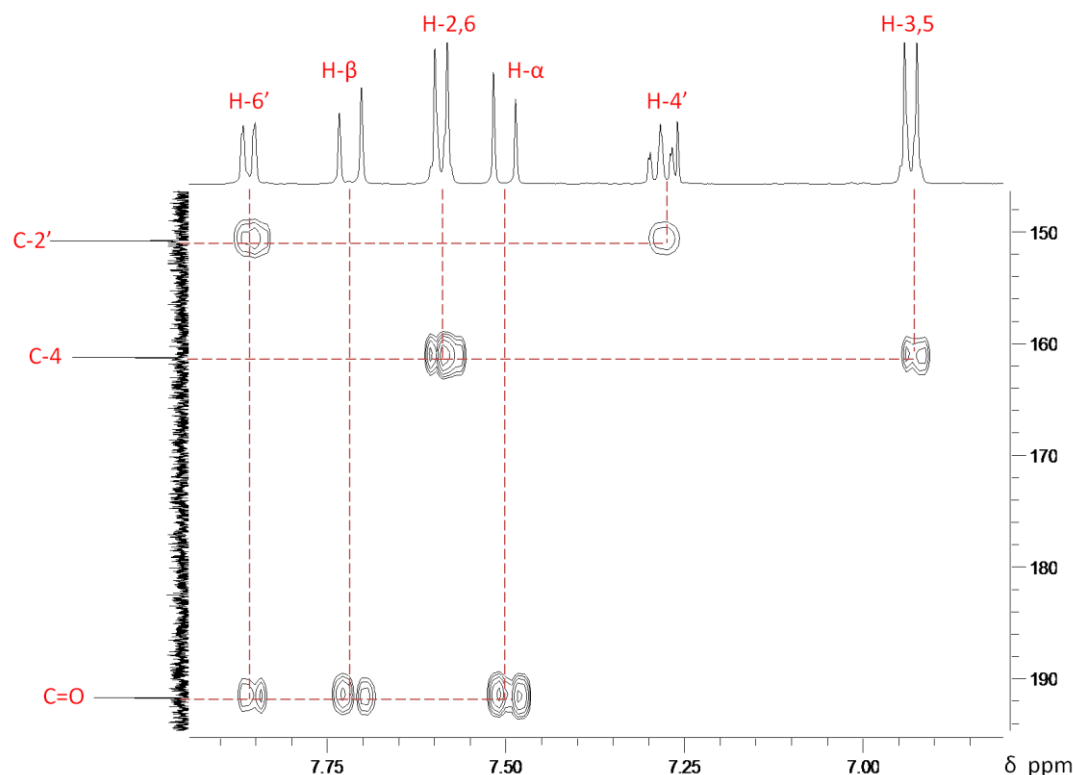


Figura 20 – Ampliação do espectro de HMBC da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**). Correlação efectuada pelos carbonos C=O, C-4 e C-2' em $^2J_{C,H}$ e $^3J_{C,H}$.

No mesmo espectro podem-se identificar o carbono C-2' das 2'-aminocalconas (**23a-c**) (δ 151.0-151.3 ppm), que a par do carbono carbonílico, correlaciona-se com o protão H-6' em $^3J_{C,H}$ e o protão H-4' (δ 7.28-7.33 ppm) das 2'-aminocalconas (**23a-c**) que correlaciona-se com C-2' em $^3J_{C,H}$.

O protão H-4' surge nos espectros de RMN de 1H das 2'-aminocalconas (**23a-c**) como duplo duplete de dupletos indicando o seu acoplamento com os protões H-3', H-5' e H-6', como demonstra a Figura 21. Relativamente à 2'-aminocalcona não substituída (**23a**) na posição 4 não foi possível estabelecer correctamente todas as conectividades entre o protões H-4' e os protões H-3', H-5' e H-6'. Nas 2'-aminocalconas (**23b,c**) apenas foi possível estabelecer inequivocamente a conectividade entre os protões H-4' e H-6'. Os sinais das ressonâncias dos protões H-3' e H-5' surgem no espectro como multipletos, não sendo possível determinar as suas constantes de acoplamento. Apesar deste facto, os valores de $^3J_{H,H}$ determinados para H-4' estão em concordância com os valores para constantes de acoplamento em protões aromáticos em posição *orto*.

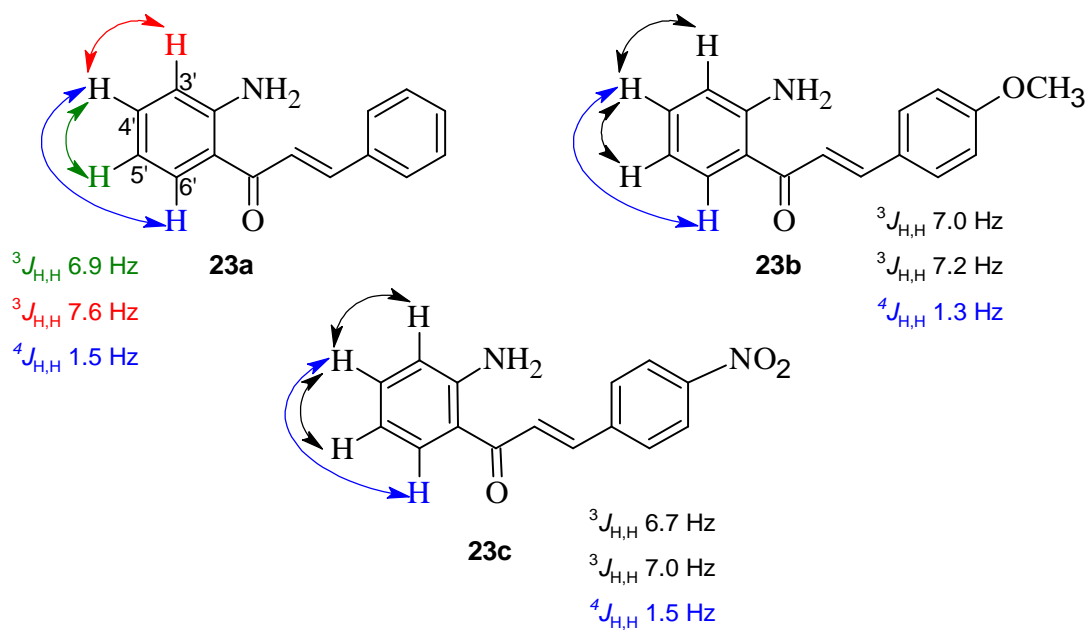


Figura 21 – Acoplamentos do próton H-4' nas 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Com a ajuda do espectro bidimensional HSQC foi possível identificar o sinal da ressonância dos carbonos que se correlacionam em $^1J_{C,H}$ com os respectivos prótons (Figura 22):

- ✓ OCH₃ a δ 55.4 ppm;
- ✓ C-6' a δ 130.9- 131.0 ppm.

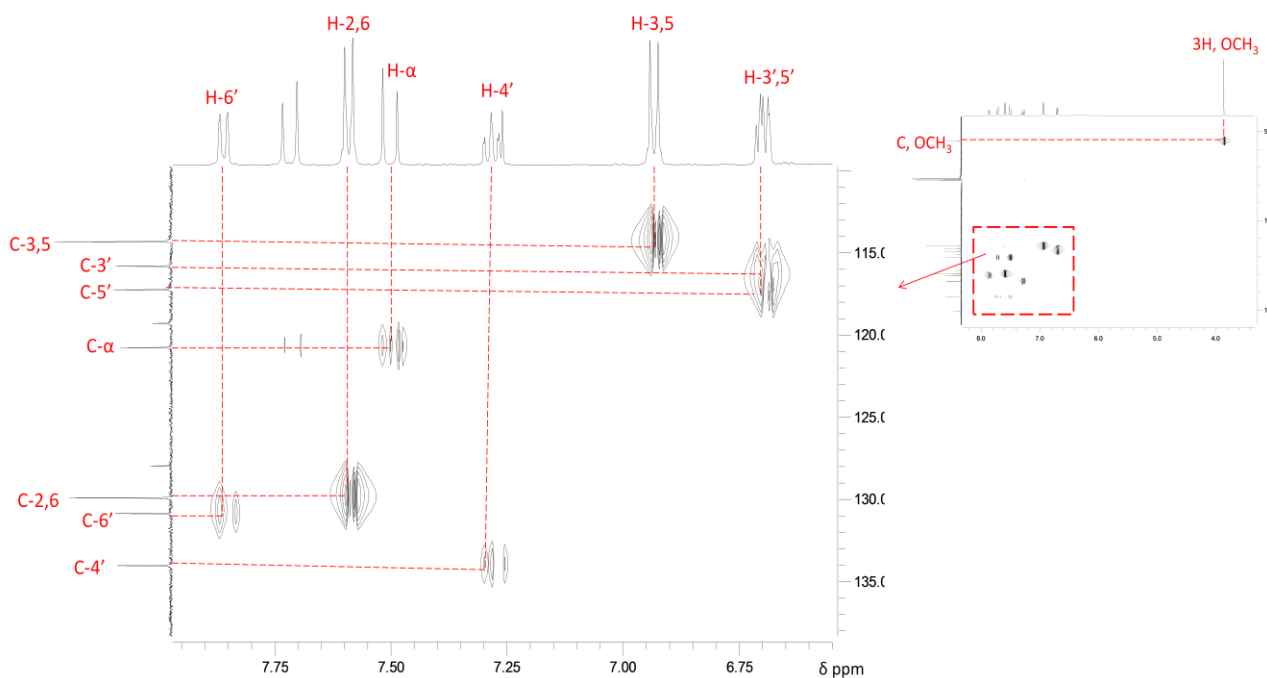


Figura 22 - Espectro de HSQC de 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**).

No espectro de HMBC, o sinal referente à ressonância do carbono C-4 (161.3 ppm) da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) correlaciona-se com os 3 prótons do grupo metoxilo em $^3J_{C,H}$ (Figura 23).

Relativamente ao carbono C-4 (δ 130.1 ppm) da 2'-aminocalcona (**23a**) e ao carbono C-4 (δ 151.0 ppm) da 2'-amino-4-nitrocalcona (**23c**), o sinal da sua ressonância foi assinalado com recurso ao espectro HMBC ampliado pela sua correlação em $^2J_{C,H}$ com os prótons H-3,5 e em $^3J_{C,H}$ com os prótons H-2,6 (Figura 20).

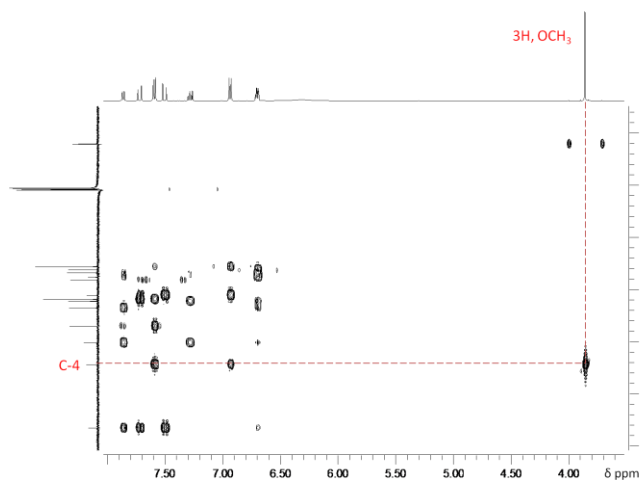


Figura 23 - Espectro de HMBC da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**). Correlação entre os prótons do grupo OCH₃ com o carbono C-4 em $^3J_{C,H}$.

As diferenças nos desvios químicos dos sinais de ressonância do carbono C-4 de **23a** e dos carbonos C-4 de **23b** e **23c** são $\Delta\delta$ 31.2 ppm e $\Delta\delta$ 20.9 ppm, respectivamente, e resultam do carbono C-4 na 2'-aminocalcona (**23b**) efectuar uma ligação a um átomo de oxigénio e na **23c** a um átomo de azoto, ao contrário da 2'-aminocalcona **23a** que tem o seu carbono C-4 ligado a um átomo de hidrogénio. Sendo o átomo de oxigénio mais electronegativo que o átomo de azoto, o seu efeito indutivo desprotector sobre o carbono C-4 vai ser maior, daí um maior valor $\Delta\delta$ para campo baixo.

Com a ajuda do espectro bidimensional HMBC foi possível assinalar inequivocamente os sinais das ressonâncias dos carbonos quaternários:

- C-1 (δ 128.0-142.0 ppm) - correlaciona-se em $^3J_{C,H}$ com os protões H-3,5 e com o protão H- α .
- C-1' (δ 118.4-119.3 ppm) - correlaciona-se em $^3J_{C,H}$ com os protões H-3' e H-5'.

A principal diferença nos espectros de RMN das 2'-aminocalconas (**23a-c**) surge na ressonância dos protões do anel B. Pela análise dos espectro de RMN de 1H e com a ajuda dos espectro bidimensionais HMBC e HSQC foi possível identificar os sinais das ressonâncias dos protões H-2,6 e H-3,5, bem como dos carbonos C-2,6 e C-3,5.

No caso da 2'-aminocalcona (**23a**), os sinais dos protões H-3,5 aparecem numa zona fortemente acoplada juntos com o do protão H-4 (m, δ 7.36-7.41 ppm) e os protões H-2,6 (m, δ 7.60-7.64 ppm) surgem numa zona de frequências ligeiramente superior. Os sinais das ressonâncias dos carbonos C-2,6 surgem a δ 128.2 ppm e os carbonos C-3,5 a δ 128.9 ppm.

A 2'-aminocalcona (**23b**) apresenta os sinais de ressonância dos protões H-2,6 a δ 7.59 ppm e H-3,5 a δ 6.93 ppm. Os sinais das ressonâncias dos carbonos C-2,6 e C-3,5 surgem a δ 128.0 e 129.4 ppm, respectivamente. À semelhança do que acontece com o grupo amino, também o grupo metoxilo é um grupo doador de electrões e por um efeito mesomérico aumenta a densidade electrónica do anel benzénico, escudando os protões e os carbonos, principalmente nas posições *orto* e *para*. Comparando os desvios químicos dos protões H-2,6 e H-3,5 das 2'-aminocalconas (**23a** e **23b**), confirmam-se os valores mais baixos de frequência dos protões da 2'-aminocalcona (**23b**), particularmente os que se encontram na posição *orto* (H-3,5). O cálculo das constantes de acoplamento de H-2,6 e H-3,5 indicou que estes acoplam entre si com $^3J_{H,H}$ 8.7 Hz (Figura 24).

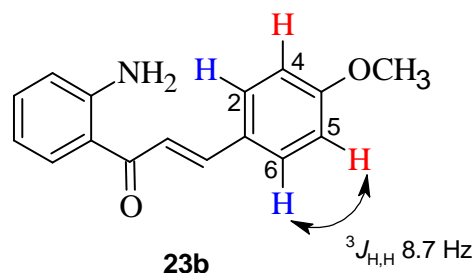


Figura 24 – Constantes de acoplamento dos prótons H-2,6 e H-3,5 em $^3J_{H,H}$ na 2'-aminocalcona (**23b**).

Relativamente aos sinais dos prótons quimicamente equivalentes H-2,6 (δ 7.77 ppm) e H-3,5 (δ 8.28 ppm) da 2'-aminocalcona (**23c**), estes surgem em campo mais baixo comparando com os seus análogos nas 2'-aminocalconas (**23a** e **23b**), devido ao efeito desprotector por ressonância do grupo nitro na posição 4. Os prótons na posição *orto* (H-3,5) são os mais afectados tendo valores de frequência mais elevados. Aliás estes prótons são os mais desprotegidos de todos os prótons neste composto.

Um facto a realçar é que os sinais dos prótons H-2,6 e H-3,5 na 2'-aminocalcona (**23c**) apresentam uma multiplicidade duplo duplete ($^3J_{H,H}$ 6.9 e $^5J_{H,H}$ 2.1 Hz) indicando que apesar de serem quimicamente equivalentes, são magneticamente não equivalentes. Estes prótons apresentam um sistema de spins AA'BB' (Figura 25).

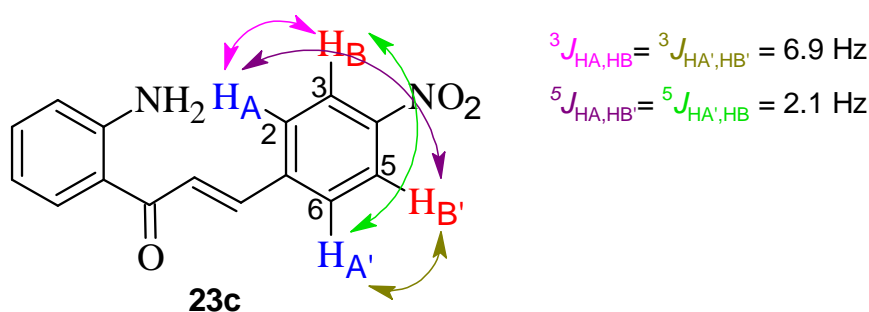


Figura 25 – Acoplamentos entre os prótons quimicamente equivalentes H-2,6 e H-3,5 com descrição do seu sistema de spins AA'BB', na 2'-aminocalcona (**23c**).

Os sinais das ressonâncias dos carbonos C-2,6 (δ 128.7 ppm) e C-3,5 (δ 124.2 ppm) na 2'-aminocalcona (**23c**) foram identificados com o auxílio do espectro bidimensional HSQC, tendo conhecimento dos sinais dos prótons correspondentes que se correlacionam em $^1J_{C,H}$.

Tabela 12 – Desvios químicos de RMN de ^{13}C (δ , ppm) de 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Composto	23a	23b	23c
C- α	123.1	120.8	127.0
C- β	142.9	142.8	139.7
C-1'	119.0	119.3	118.4
C-2'	151.0	150.8	151.3
C-3'	115.8	115.8	116.0
C-4'	134.3	134.1	134.9
C-5'	117.3	117.2	117.4
C-6'	131.0	130.9	131.0
C-1	135.2	128.0	141.5
C-2, C-6	128.2	129.9	128.7
C-3, C-5	128.9	114.3	124.2
C-4	130.1	161.3	151.0
C=O	191.7	191.8	190.6
-OCH ₃	-----	55.4	-----

1.2 Caracterização de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas

Na caracterização de RMN das 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**), os espectros apresentados serão os que melhor exemplificam o seu estudo. As diferenças significativas existentes em relação às estruturas destes compostos serão ao longo do texto referenciadas.

Nos espectros de RMN de ^1H (Figura 26) das 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**) facilmente se identificam os sinais das ressonâncias dos prótons divididos em duas zonas distintas: os desvios químicos inferiores a 5 ppm referentes aos sinais dos prótons alifáticos que surgem numa zona de maior protecção devido à hibridação sp^3 dos carbonos a que estão ligados; os sinais a desvios químicos superiores a 6 ppm referentes à ressonância dos prótons aromáticos que caracteristicamente apresentam maior desprotecção devido ao efeito de anisotropia magnética provocada pelo deslocamento dos electrões π no anel aromático.

O sinal de ressonância que é identificado imediatamente é o do próton do grupo amino (Figura 26) a desvios químicos δ 4.53, 4.46 e 4.26 ppm para os compostos **11a**, **11b** e **11c**, respectivamente (Tabela 13). Este próton não sofre acoplamentos com outros prótons na sua vizinhança, surgindo um sinal em forma de singuleto. Por outro lado, a largura do sinal é característica da labilidade deste próton.

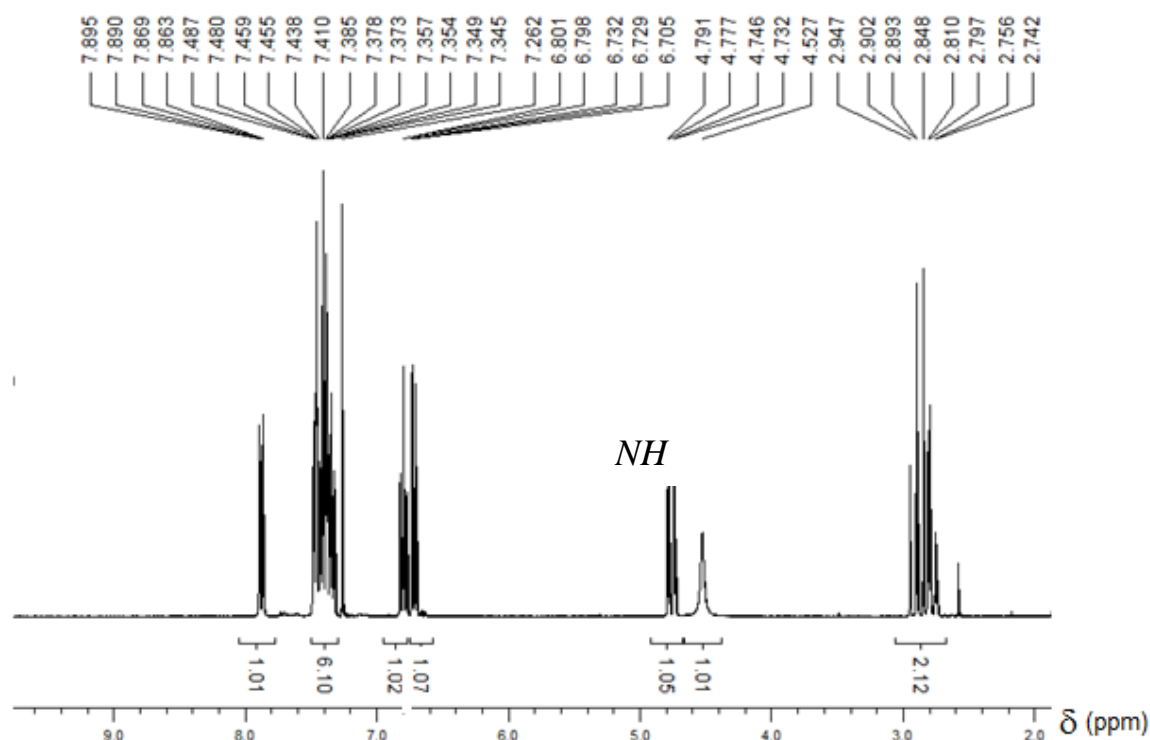


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(*H*)-ona (**11a**).

Outros sinais facilmente assinalados, na zona alifática, são os referentes às ressonâncias dos dois prótons metilénicos H-3 e do próton metínico H-2 (Esquema 27). A maior frequência observada no próton H-2 deve-se à sua ligação com o carbono C-2 deficiente em electrões por se encontrar ligado ao átomo de azoto (electronegativo) que exerce sobre si um efeito desprotector por indução.

O sinal em forma de duplo duplete a δ 7.88-7.89 ppm corresponde à ressonância do próton H-5. Este próton encontra-se a campos mais baixo relativamente a todos o outros (Figura 27) (excepto no espectro do composto **11c**) devido à presença do grupo carbonilo na posição *orto*. O elevado desvio químico de H-5 é devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotectores do grupo *orto*-carbonilo, à semelhança do que acontece com o próton H-6' nas 2'-aminocalconas (**23a-c**).

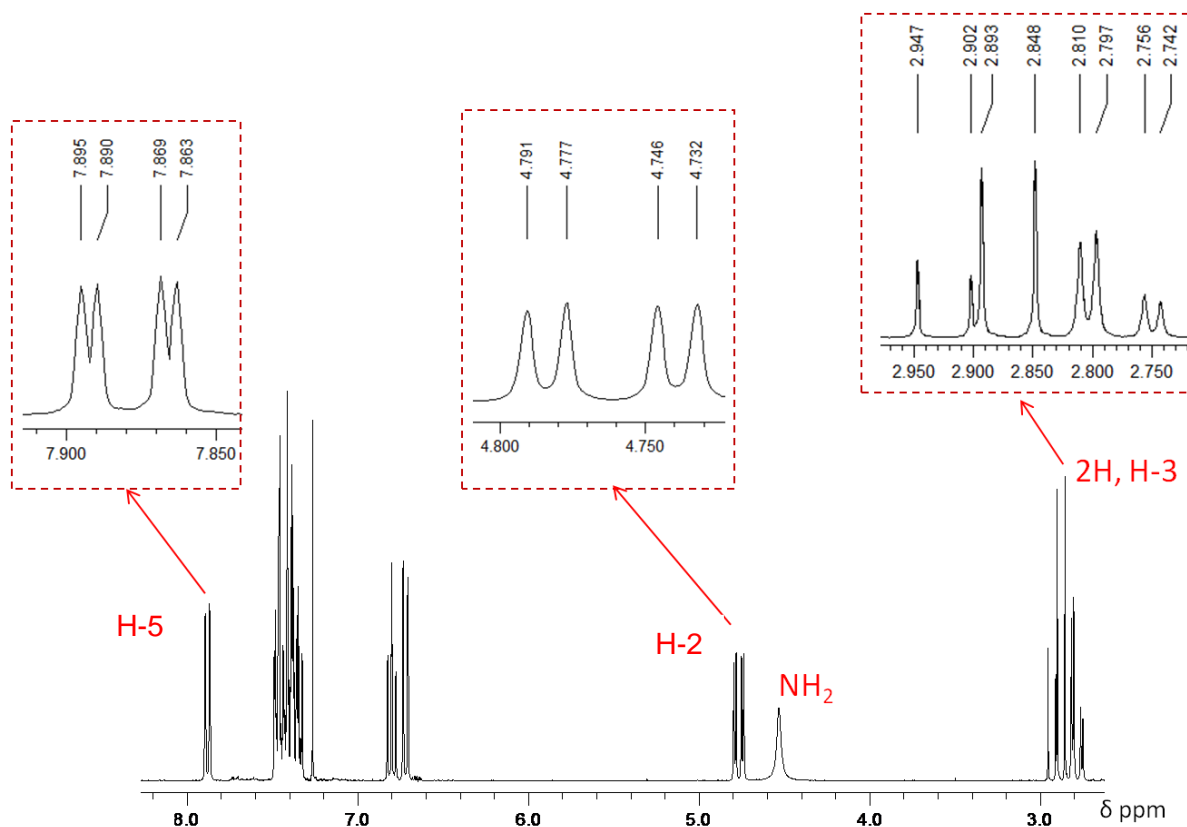


Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H de 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(H)-ona (**11a**). Ampliação dos sinais referentes aos prótons H-3, H-5 e H-2.

No espectro de RMN de ^1H da 2-(4'-metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(H)-ona (**11b**) surge a δ 3.83 ppm um sinal em forma de singuleto referente à ressonância dos três prótons metílicos equivalentes que não se verifica nos espectros dos compostos **11a** e **11c**. Estes três prótons surgem a frequências mais elevadas que os prótons metílicos alifáticos comuns devido ao grupo metilo estar directamente ligado ao oxigénio, sofrendo um efeito desprotector por indução.

Com a ajuda do espectro HMBC (Figura 28, para **11a**) foi possível identificar os sinais das ressonâncias dos carbonos:

- ✓ C-3 (δ 46.1-46.6 ppm) - correlaciona-se em $^2J_{\text{C,H}}$ com H-2;
- ✓ C-2 (δ 57.9-58.5 ppm) - correlaciona-se em $^2J_{\text{C,H}}$ com H-3;
- ✓ C-7 (δ 135.4-135.7 ppm) e C-8a (δ 150.9-151.9 ppm) - correlacionam-se com H-5 em $^3J_{\text{C,H}}$;
- ✓ C-1' (δ 133.0-148.2 ppm) - correlaciona-se com H-2 e H-3 em $^2J_{\text{C,H}}$ em $^3J_{\text{C,H}}$, respectivamente.

Pela análise do mesmo espectro confirmaram-se os sinais das ressonâncias dos prótons H-5', H-2 que se correlacionam com o carbono do grupo carbonilo em $^3J_{C,H}$, e o sinal da ressonância dos prótons metilênicos H-3 que se correlacionam com ele em $^2J_{C,H}$.

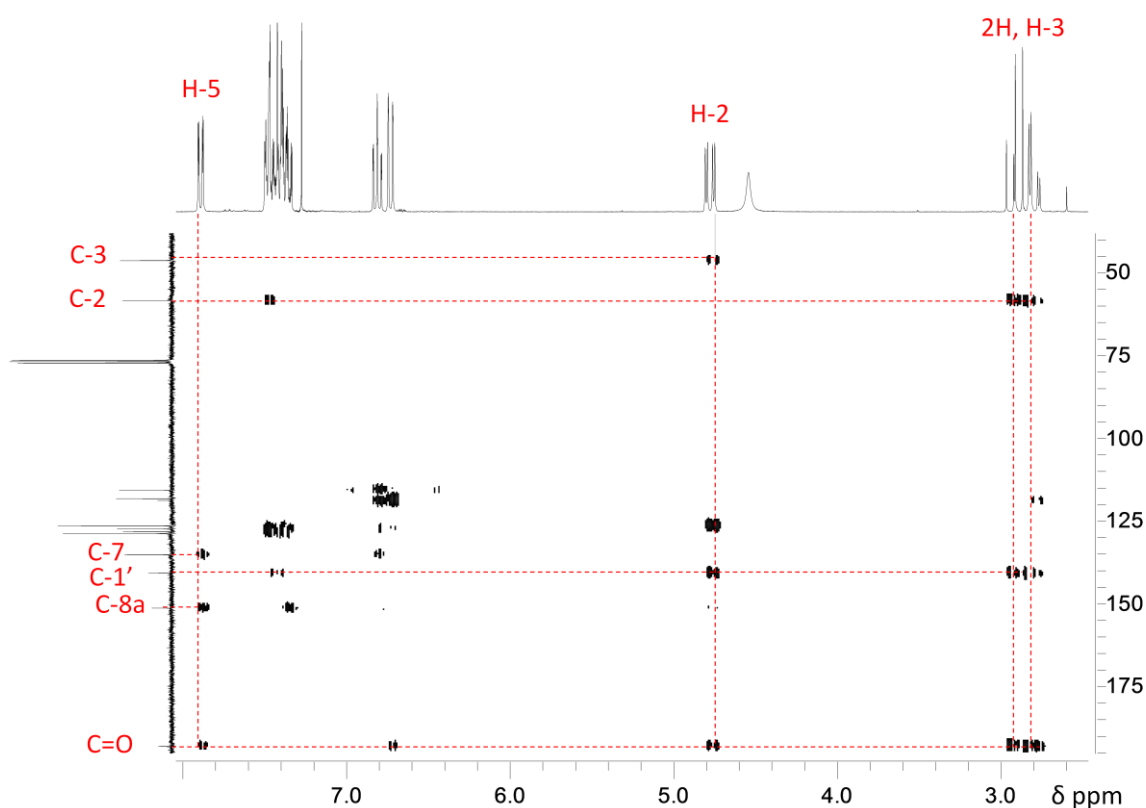


Figura 28 – Espectro bidimensional HMBC de 2-fenil-2,3 di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**).

No espectro de RMN de 1H podem-se assinalar os sinais referentes à ressonância do próton H-8 (δ 6.70-6.77 ppm), (Figura 29, para **11a**). O próton H-8 encontra-se em posição *orto* relativamente a um grupo doador de elétrons (NH) e por essa razão sofre um efeito protector por ressonância que o desloca para campos mais altos relativamente aos outros prótons aromáticos. Nas 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**), este próton apresenta-se em forma de duplete com $^3J_{H,H}$ 7.5, 8.4 e 7.8 Hz, referentes ao acoplamento de H-8 com H-7 para os compostos **11a**, **11b** e **11c**, respectivamente.

Também o próton H-6 sente o efeito do grupo NH em posição *para*, no entanto, esse efeito não é tão sentido e o seu desvio químico encontra-se ligeiramente a campos mais baixos (Figura 29).

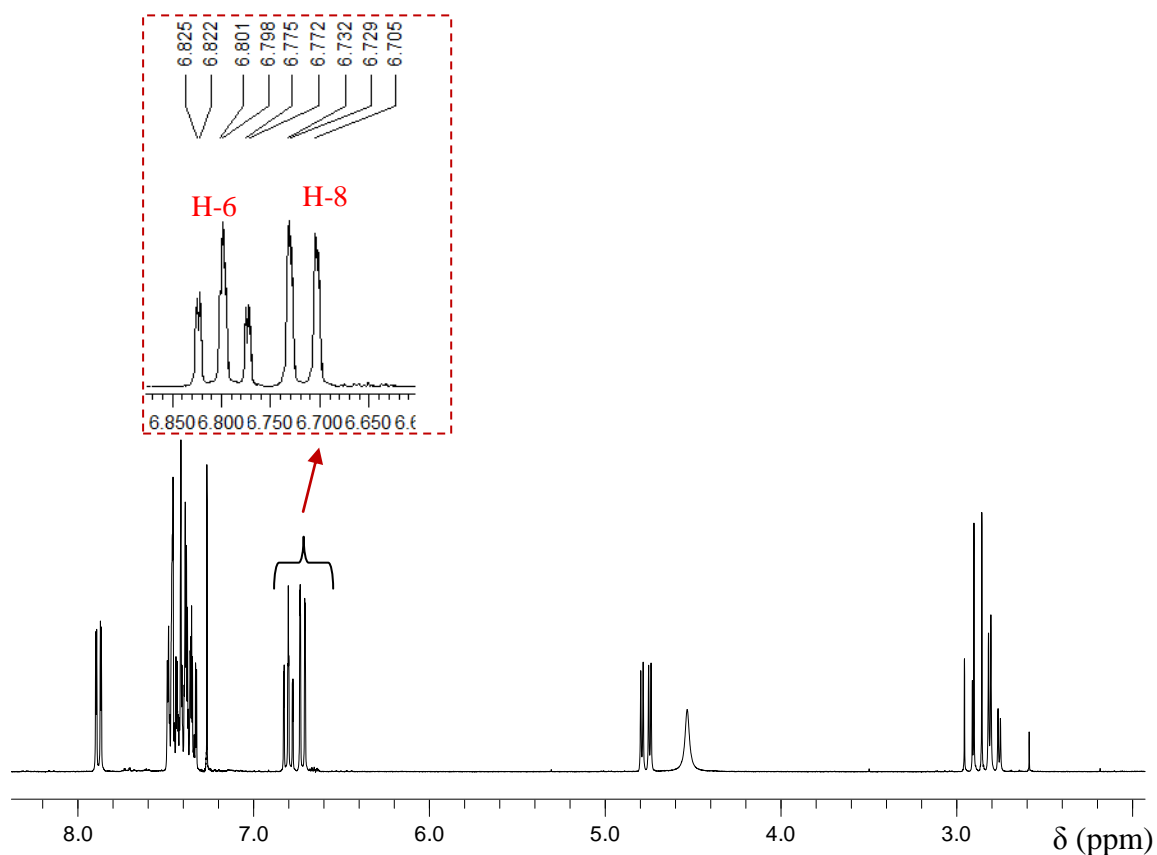


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**). Ampliação na zona dos sinais de ressonância dos prótons H-6 e H-8.

Relativamente à multiplicidade dos sinais dos prótons H-6, apenas foi possível verificar que no composto nitrado **11c** este próton surge como duplo duplete de dupletos. No composto **11a** (m, δ 6.76-6.82 ppm) e no composto **11b** (m, δ 6.76-6.82 ppm) os sinais referentes à sua ressonância aparecem numa zona fortemente acoplada e surgem em forma de multipletos.

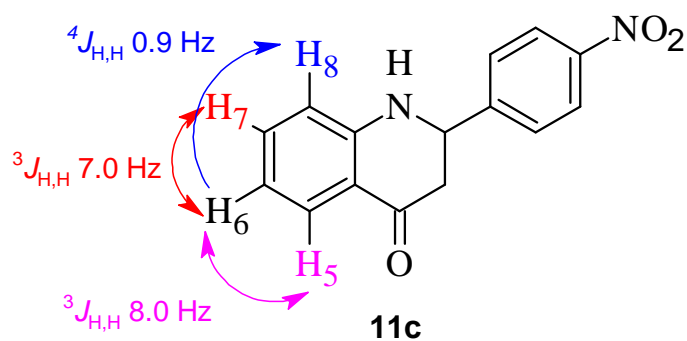


Figura 30 – Constantes de acoplamentos do próton H-6 no composto **11c**.

Os sinais de ressonância dos prótons da 2-(4'-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11c**) H-2',6' e H-3',5', apesar de serem quimicamente equivalentes entre si devido à simetria da estrutura no anel benzênico a que estão ligados, demonstraram pela sua multiplicidade e pelo cálculo das constantes de acoplamento que são magneticamente não equivalentes, apresentando-se como um sistema de spins AA'BB' (Figura 31).

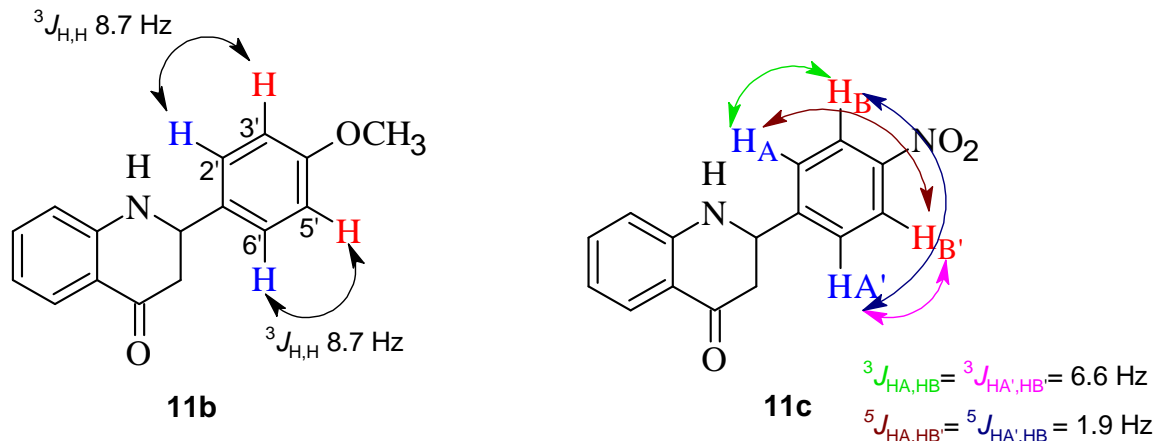


Figura 31 – Constantes de acoplamentos dos prótons H-2',6' e H-3',5' nos compostos **11b** e **11c**.

Relativamente às 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **11a** e **11b**, a primeira apresenta uma zona aromática muito densa não sendo possível o cálculo de desvios químicos e constantes de acoplamento dos prótons H-4', H-2',6' e H-3',5' (Tabela 13); a segunda apresenta dois dupletos correspondentes a cada par de prótons equivalentes:

- ✓ H-2',6' (δ 7.39 ppm) acoplam com H-3',5' (δ 6.93 ppm) com uma constante $^3J_{H,H}$ 8.7 Hz.

Efectuando o cálculo das constantes de acoplamento para os prótons H-2 e os dois prótons H-3 das 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a,b**) foi possível identificar a configuração inequívoca dos prótons H-3, relativamente ao próton H-2 e saber exactamente os seus desvios químicos (Tabela 13). Quanto à 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11c**), os prótons H-3 apresentam ambientes químicos muito semelhantes e os sinais das suas ressonâncias surgem em forma de multipletos a δ 2.83-2.87 ppm, não sendo possível determinar o valor das constantes de acoplamento. Este ambiente químico semelhante é reflectido no valor das constantes de acoplamento de H-2 (dd, δ 4.91 ppm) em $^3J_{H,H}$ que são muito próximas, J 7.2 e 9.9 Hz.

Na 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**) o sinal da ressonância do próton H-3_{cis} surge a δ 2.78 ppm e do próton H-3_{trans} a δ 2.90 ppm, enquanto na 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11b**) surgem a δ 2.74 e 2.88 ppm, respectivamente.

Os prótons H-3_{cis}, em relação ao próton H-2 destes compostos apresentam maior valor de constante de acoplamento $^3J_{H,H}$ por se apresentarem uma disposição *trans*-diaxial (ângulo diedro de 180°). Relativamente aos prótons H-3_{trans} com o próton H-2, o valor da constante de acoplamento $^3J_{H,H}$ é menor visto estes prótons apresentarem uma disposição alternada (ângulo diedro de 90°). As constantes geminais ($^2J_{H,H}$ 16.2-16.6 Hz) são as que apresentam um maior valor absoluto (Figura 32).

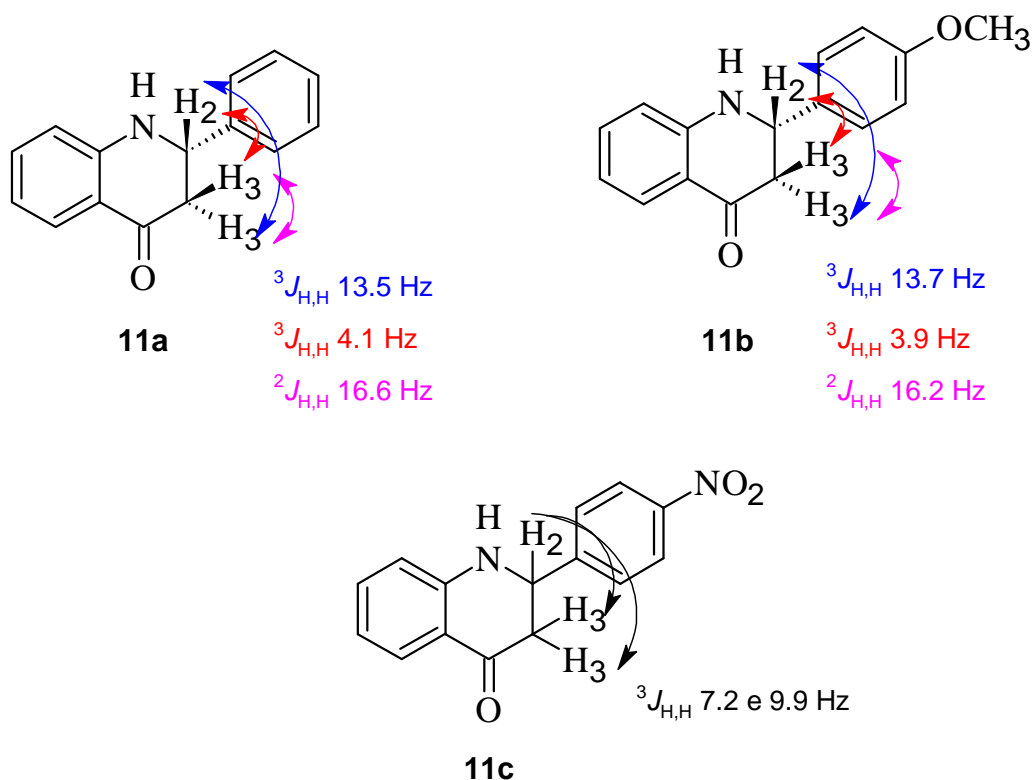


Figura 32 – Configuração dos prótons H-3 em relação a H-2, tendo em conta o cálculo do valor das constantes de acoplamento $^3J_{H-3,H-2}$.

A identificação dos sinais das ressonâncias dos prótons e carbonos das 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**), foi feita de modo similar ao das 2'-aminocalconas (**23a-c**), recorrendo aos espectros bidimensionais HSQC e HMBC. O valor dos desvios químicos e constantes de acoplamento, no caso dos prótons, e dos desvios químicos nos carbonos encontra-se nas tabelas 13 e 14, respectivamente.

Tabela 13 - Desvios químicos de RMN de ^1H (δ , ppm) de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**)

Composto	11a	11b	11c
NH	4.53 sl	4.46 sl	4.26 sl
H-2	4.76 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 4.1 e 13.5 Hz	4.71 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 3.9 e 13.7 Hz	4.91 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 7.2 e 9.9 Hz
H-3 _{cis}	2.78 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 4.1 Hz $^2J_{\text{H,H}}$ 16.6 Hz	2.74 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 3.9 Hz $^2J_{\text{H,H}}$ 16.2 Hz	2.83-2.87 m
H-3 _{trans}	2.90 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 13.5 Hz $^2J_{\text{H,H}}$ 16.6 Hz	2.88 dd $^3J_{\text{H,H}}$ 13.7 Hz $^2J_{\text{H,H}}$ 16.2 Hz	2.83-2.87 m
H-5	7.88 dd $^4J_{\text{H,H}}$ 1.6 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 8.0 Hz	7.88 dd $^4J_{\text{H,H}}$ 1.5 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 7.9 Hz	7.89 ddl $^4J_{\text{H,H}}$ 2.0 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 8.0 Hz
H-6	6.76-6.82 m	6.76-6.82 m	6.86 ddd $^4J_{\text{H,H}}$ 0.9 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 e 8.0 Hz
H-7	7.32-7.49 m	7.31-7.34 m	7.39 ddd $^4J_{\text{H,H}}$ 2.0 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 e 7.8 Hz
H-8	6.72 d $^3J_{\text{H,H}}$ 7.5 Hz	6.70 d $^3J_{\text{H,H}}$ 8.4 Hz	6.77 d $^3J_{\text{H,H}}$ 7.8
H-2',6'	7.32-7.49 m	7.39 d $^3J_{\text{H,H}}$ 8.7 Hz	7.67 dd $^5J_{\text{H,H}}$ 1.9 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 6.6 Hz
H-3',5'	7.32-7.49 m	6.93 d $^3J_{\text{H,H}}$ 8.7 Hz	8.27 dd $^5J_{\text{H,H}}$ 1.9 Hz $^3J_{\text{H,H}}$ 6.6 Hz
H-4'	7.32-7.49 m	-----	-----
OCH ₃	-----	3.83 s	-----

Da análise do espectro HSQC, identificaram-se facilmente os carbonos C-8 (δ 115.9-116.0 ppm), C-6 (δ 118.4- 119.2 ppm) e C-5 (δ 127.6-127.7 ppm) pois existe uma correlação em $^1J_{\text{C,H}}$ com os prótons H-8, H-6 e H-5, respectivamente.

O carbono do grupo carbonilo no espectro de RMN de ^{13}C é facilmente identificado a δ 191.9-193.6 ppm. O seu elevado desvio químico prende-se com o facto de estar ligado por uma ligação dupla a um átomo de oxigénio. O deslocamento dos electrões π é no sentido do átomo mais electronegativo deixando o carbono com uma deficiência electrónica acentuada, tornando-o mais desprotegido.

Com a ajuda do espectro HMBC, a sua posição é confirmada pois está correlacionado em $^3J_{C,H}$ com os prótons H-5 e H-2, em $^2J_{C,H}$ com o próton H-3 e em $^4J_{C,H}$ com o próton H-8 (Figura 33, para **11a**).

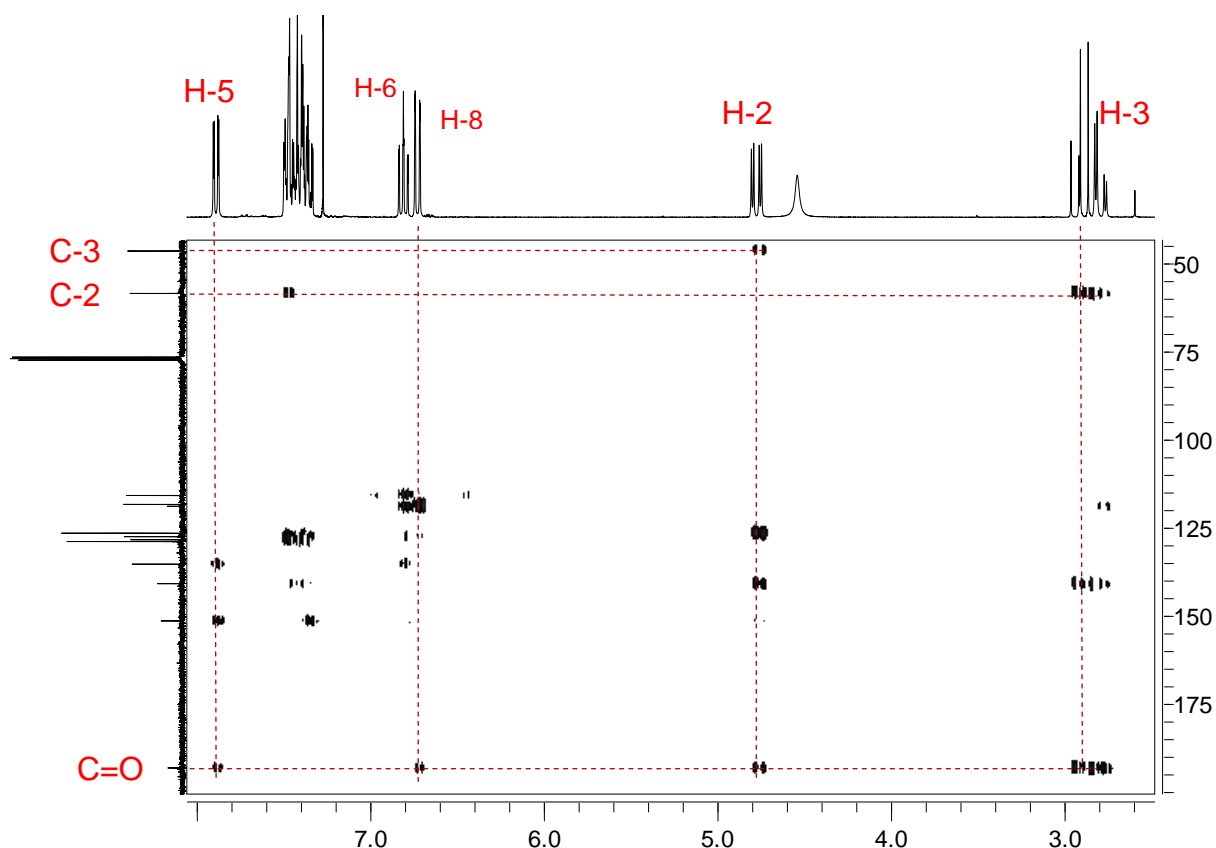


Figura 33 - Espectro de HMBC da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**).

Os assinalamentos dos carbonos quaternários também podem ser verificados no espectro HMBC. Estes carbonos têm a particularidade de apresentarem intensidades baixas por não estarem ligados a nenhum próton e são facilmente detectados no espectro de RMN de ^{13}C :

- ✓ O sinal do carbono C-1' surge a δ 133.0-148.2 ppm e a sua identificação é verificada pela correlação com o próton H-2 em $^2J_{C,H}$ e com os prótons H-3 em $^3J_{C,H}$.
- ✓ O sinal do carbono C-4a surge a δ 119.0-119.2 ppm. A sua identificação é confirmada pela correlação em $^3J_{C,H}$ com os prótons H-6 e H-8.

- ✓ O sinal referente à ressonância do carbono C-8a (δ 150.9-151.6 ppm) é identificado pela correlação em $^3J_{C,H}$ existente com os prótons H-5 e H-7.
- ✓ A ressonância do carbono C-4' surge a δ 128.5-159.6 ppm. O valor de frequência mais elevado corresponde ao carbono C-4' da 2-aril-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (**11b**) devido à ligação que este carbono estabelece com o átomo de oxigénio do grupo metoxilo que, sendo mais electronegativo que o átomo de azoto (do grupo nitro no composto **11c**) exerce um efeito desprotector por indução mais acentuado.

O desvio para campos baixos do carbono C-8a relativamente a C-1' e C-4a deve-se ao efeito desprotector por indução causado pelo átomo de azoto ligado a si, tornando-o mais desprotegido.

Também com a ajuda do espectro de RMN HMBC podemos identificar o carbono C-7 (δ 135.4-135.7 ppm). Este carbono correlaciona-se com o próton H-5 em $^3J_{C,H}$ e com o próton H-6 em $^2J_{C,H}$.

Os dois sinais de maior intensidade correspondem aos carbonos equivalentes C-2',6' e aos carbonos C-3',5'. Com auxílio do espectro HMBC verifica-se que o sinal a δ 126.6-127.8 ppm corresponde aos carbonos C-2',6', pois estes estão correlacionados com o próton H-2 em $^3J_{C,H}$. Por extrapolação facilmente se identifica o sinal a δ 114.2-129.0 ppm como correspondendo aos carbonos C-3',5'.

Tabela 14 – Desvios químicos de RMN de ^{13}C (δ , ppm) de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(*1H*)-onas (**11a-c**).

Composto	11a	11b	11c
C-2	58.5	57.9	57.9
C-3	46.3	46.6	46.1
C-4a	119.0	119.0	119.2
C-5	127.6	127.6	127.7
C-6	118.4	118.4	119.2
C-7	135.4	135.4	135.7
C-8	115.9	115.9	116.0
C-8a	151.5	151.6	150.9
C-1'	141.0	133.0	148.2
C-2',C-6'	126.6	127.8	127.5
C-3',C-5'	129.0	114.2	124.3
C-4'	128.5	159.6	147.9
C=O	193.3	193.6	191.9
-OCH ₃	-	55.4	-

1.3 Caracterização de 2'-*N*-benzilaminoacetofenona

A 2'-*N*-benzilaminoacetofenona (**29**) é numerada nos dois anéis aromáticos, A e B, como está indicado na figura 34.

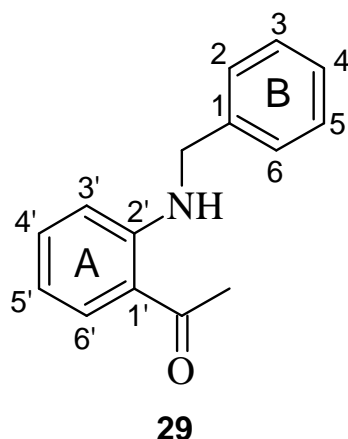


Figura 34 – Estrutura química da 2'-*N*-benzilaminoacetofenona (**29**) numerada nos anéis aromáticos

O espectro de RMN de ¹H da 2'-*N*-benzilaminoacetofenona **29** (Figura 35) apresenta um singuleto de elevada intensidade correspondente à ressonância dos três prótons equivalentes do grupo metilo a δ 2.61 ppm. Este sinal está em concordância com o valor da frequência característica de prótons α-metílicos relativamente a um grupo carbonilo. Também na zona caracteristicamente alifática (campo alto) encontra-se um sinal em forma de duplete (δ 4.47 ppm, ³J_{H,H} 5.7 Hz) correspondente a dois prótons equivalentes. A sua multiplicidade deve-se à presença do próton ligado a uma amina secundária na sua vizinhança. Outro facto a considerar prende-se com o desvio químico destes prótons metilénicos ser superior relativamente aos prótons metílicos devido ao forte efeito indutivo desprotector causado pelo átomo de azoto que lhes está adjacente e ao efeito anisotrópico do anel aromático.

No espectro também é possível identificar um sinal em forma de singuleto largo com elevado valor de frequência, apresentando um desvio químico de δ 9.32 ppm. Este sinal largo corresponde a um próton lábil e com forte deficiência electrónica, indicando um próton ligado a um átomo de azoto. A elevada frequência deste próton estará possivelmente relacionada com o facto de que os prótons de uma amina secundária estão mais desprotegidos que os prótons de uma amina primária devido ao efeito indutivo causado pelo carbono adicional que se liga ao átomo de azoto.

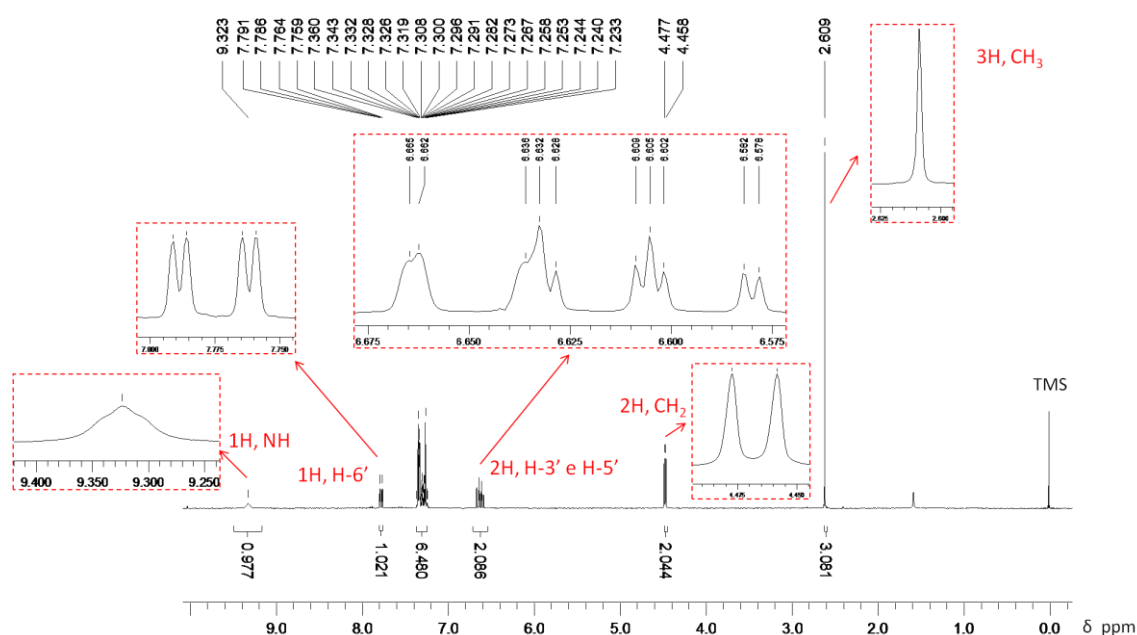


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H da 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**).

À semelhança do que acontece com os compostos anteriormente estudados, o próton aromático H-6' (δ 7.78 ppm) em posição *orto* relativamente ao grupo carbonilo está fortemente desprotegido e o seu sinal de ressonância apresenta valores de frequência mais elevados, relativamente aos outros. Como já foi referido: pelos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotectores.

Os prótons aromáticos mais protegidos são os prótons H-3' (m, δ 6.58-6.61 ppm) e H-5' (m, δ 6.63-6.67 ppm) que estão em posição *orto* e *para*, respectivamente, ao grupo amina. Estes prótons são particularmente protegidos por verem aumentada a densidade electrónica em seu redor, deslocando-os para um campo mais alto, relativamente aos outros prótons aromáticos (Figura 35). À semelhança do que já foi referido nos compostos caracterizados anteriormente, o próton H-3', em posição *orto*,

sente mais o efeito mesomérico protector do grupo amina estando, por isso a um desvio químico mais baixo.

Com a ajuda do espectro bidimensional HMBC é possível confirmar a identificação dos prótons metílicos e do próton H-6'. Estes estão correlacionados com o carbono do grupo carbonilo (δ 201.0 ppm) em $^2J_{C,H}$ e $^3J_{C,H}$, respectivamente (Figura 36). O carbono do grupo carbonilo é facilmente assinalável pela sua elevada deficiência electrónica devido ao deslocamento da nuvem electrónica dos electrões π em direcção ao átomo de oxigénio.

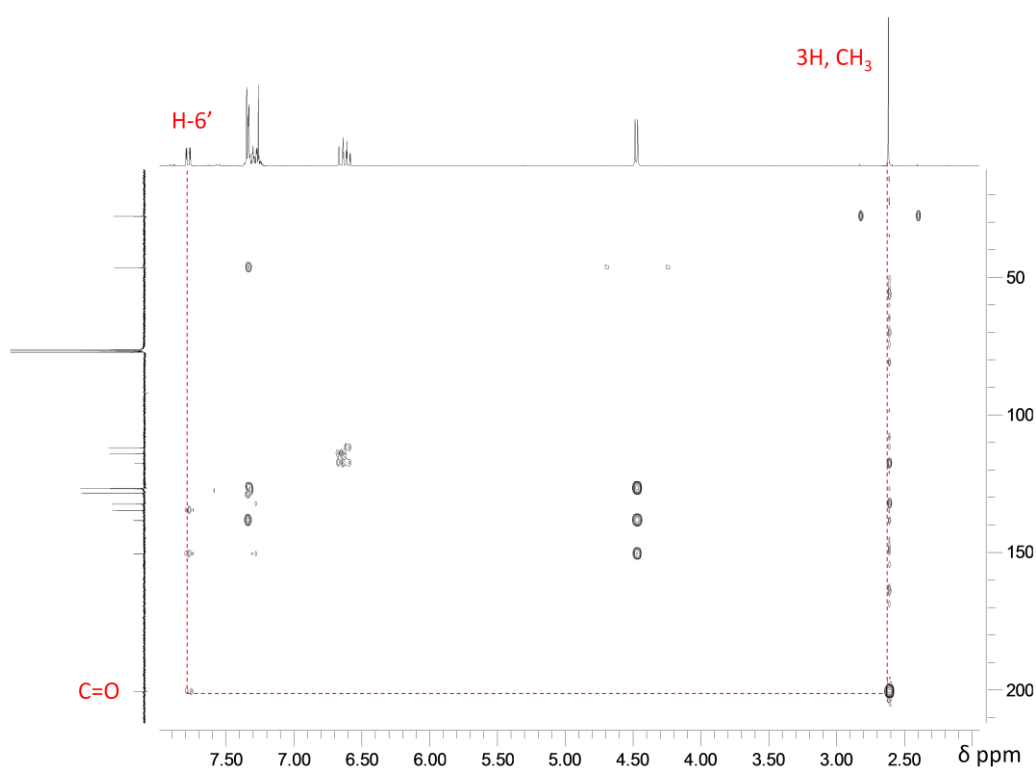


Figura 36 - Espectro de HMBC de 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**). Correlação efectuada entre o carbonos C=O e o próton H-6' e os prótons CH₃ em $^3J_{C,H}$ e $^2J_{C,H}$, respectivamente.

Pela análise do espectro bidimensional HSQC (Figura 37) que correlaciona carbonos e prótons à distância de uma ligação química, identificam-se os sinais referentes às ressonâncias dos carbonos:

- ✓ CH₃ a δ 28.0 ppm;
- ✓ CH₂ a δ 46.7 ppm;
- ✓ C-5' a δ 112.2 ppm;

- ✓ C-3' a δ 114.4 ppm;
- ✓ C-6' a δ 135.0 ppm.

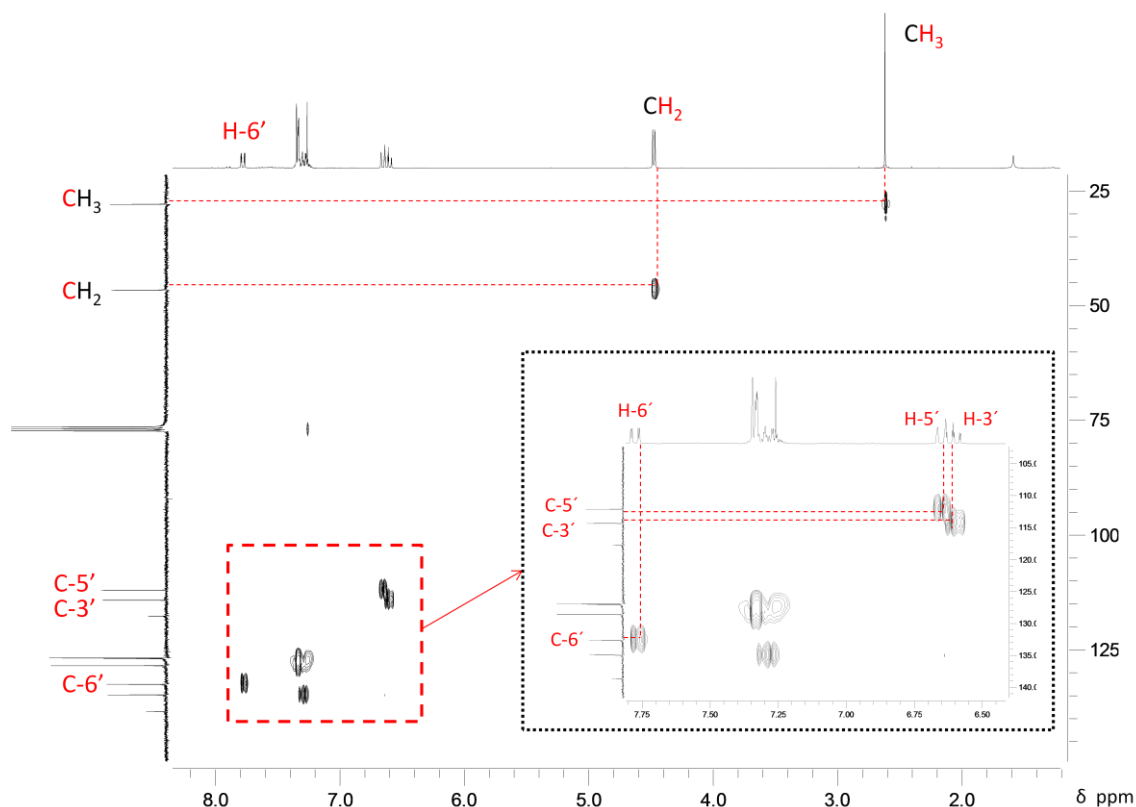


Figura 37 - Espectro bidimensional HSQC de 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**).

A identificação inequívoca dos carbonos C-4' (δ 127.1 ppm) e C-2' (δ 150.9 ppm) foi feita com a ajuda do espectro HMBC. Estes carbonos correlacionam-se em $^3J_{C,H}$ com o próton H-6' (Figura 38). O carbono C-2' é um carbono quaternário e à semelhança dos outros carbonos quaternários apresenta um pico de baixa intensidade. Por outro lado é o próton quaternário que apresenta um maior valor de frequência e isso deve-se a ter ligado a si um átomo de azoto que o desescuda, levando-o para campo mais baixo.

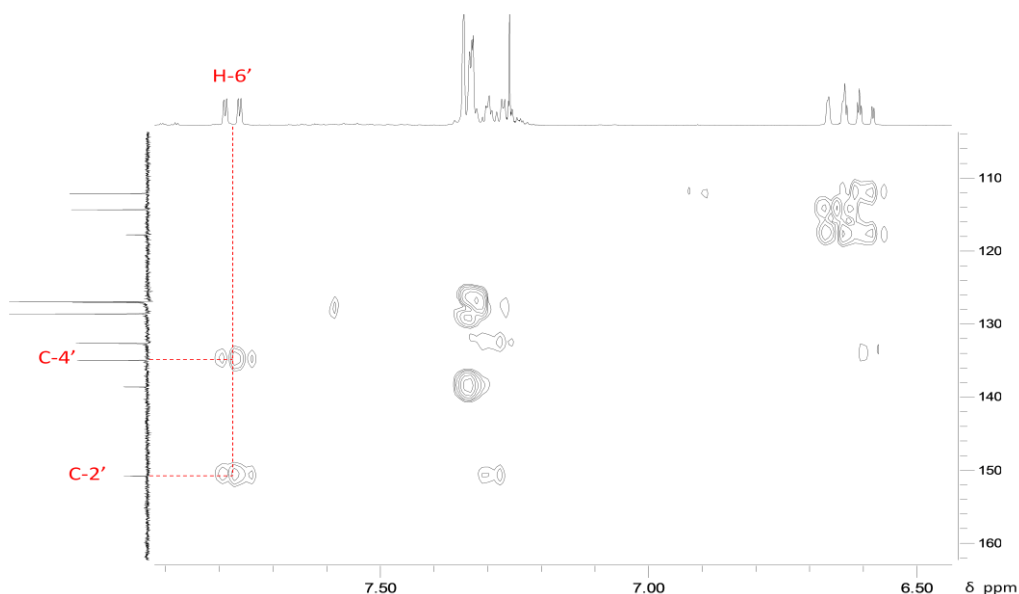


Figura 38 – Ampliação de espectro bidimensional HMBC da 2'-N-benzilaminoacetofenona (29). Correlações de H-6' em $^3J_{C,H}$.

Também com a ajuda do espectro HMBC pode-se verificar que os prótons metilênicos correlacionam-se com os carbonos equivalentes C-2',6' (δ 127.0 ppm) e com o carbono C-2' (δ 150.9 ppm) em $^3J_{C,H}$. Estes prótons correlacionam-se em $^2J_{C,H}$ com C-1 (138.7 ppm).

No mesmo espectro identifica-se o sinal da ressonância do carbono C-1' (δ 117.8 ppm) que se correlaciona em $^3J_{C,H}$ com os prótons H-3' e H-5'. Os sinais da ressonância dos carbonos C-3' e C-5' são confirmados por acoplamento de longa distância, em $^3J_{C,H}$, com os prótons H-5' e H-3', respectivamente (Figura 39).

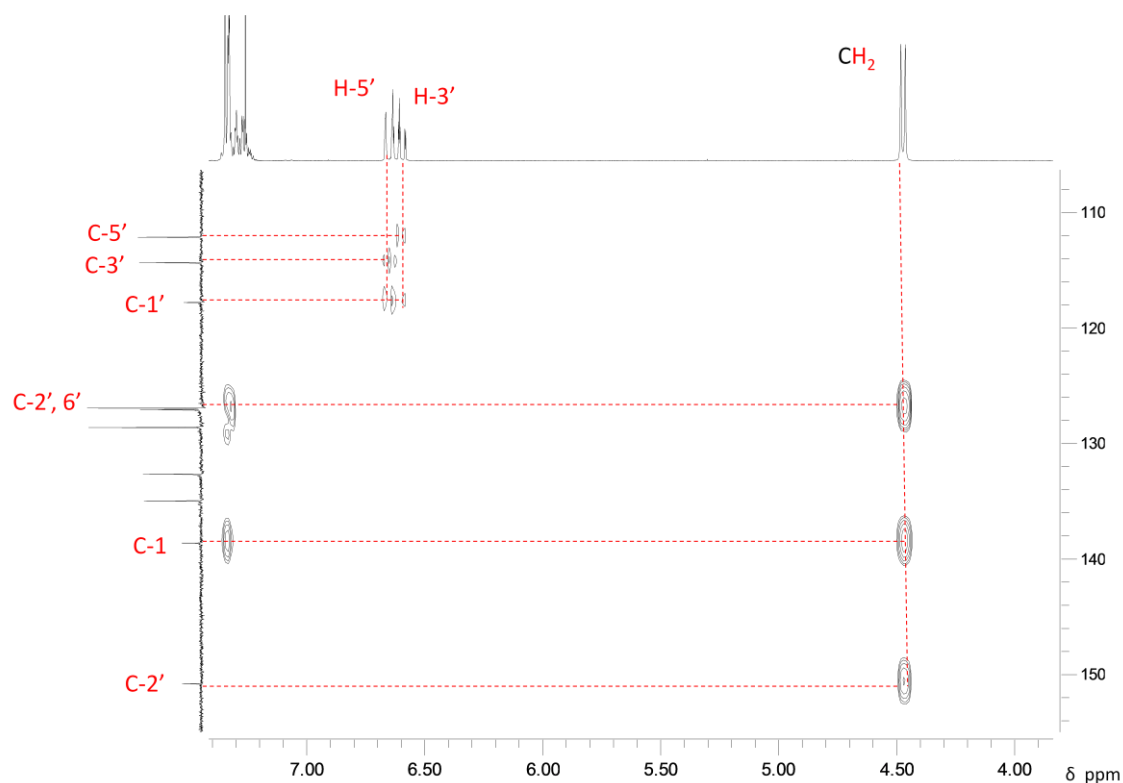


Figura 39 – Ampliação de espectro bidimensional HMBC da 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**). Correlações dos prótons CH₂, H-3' e H-5' em acoplamentos em $^2J_{C,H}$ e $^3J_{C,H}$.

O sinal da ressonância dos carbonos C-3,5 (δ 128.6 ppm), à semelhança do sinal da ressonância dos carbonos C-2,6 (δ 127.0 ppm), apresenta maior intensidade por corresponderem a dois carbonos e, por isso, é facilmente assinalável. O sinal da ressonância do carbono C-4, por exclusão de partes é o que não foi ainda identificado e por isso é o que surge a δ 127.1 ppm.

É possível assinalar no espectro de RMN de ^{13}C todos os carbonos da estrutura de 2'-N-benzilaminoacetofenona (**29**) (Figura 40).

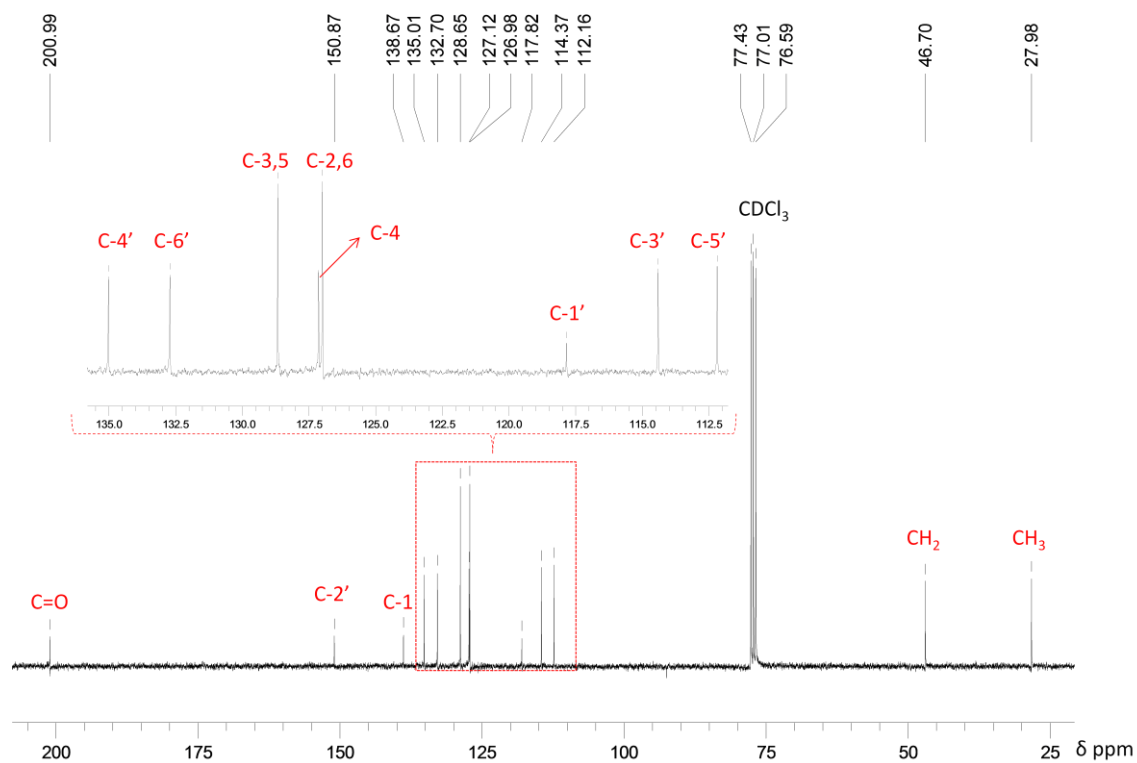


Figura 40 – Espectro de RMN de ¹³C da 2'-N-benzilaminoacetofenona (29).

Quanto aos sinais das ressonâncias dos prótons aromáticos H-2,6; H-3,5; H-4 e H-4' surgem a δ 7.23-7.36 ppm como multipeto.

A estrutura química da 2'-*N*-benziliminocalcona está representada na Figura 41. Este composto é considerado um derivado de 2'-aminocalcona (**23a**), daí a sua designação. Apresenta, à semelhança da 2'-aminocalcona (**23a**) dois anéis aromáticos A e B e, para além destes, apresenta um terceiro anel aromático, designado de anel C. A numeração nestes anéis está indicada na Figura 41.



A primeira informação que surge da análise do espectro (Figura 42) é a existência de 17 prótons todos ligados a carbonos de hibridação sp^2 uma vez que, todos os sinais referentes às suas ressonâncias surgem a desvios químicos superiores a 7.00 ppm.

Os prótons H- α (δ 7.98 ppm) e H- β (δ 8.46 ppm) foram facilmente identificados por se apresentarem como dupletos pois, à semelhança do que acontecia com as 2'-aminocalconas (**23a** e **23b**), acoplam entre si e apresentarem uma constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$ 15,6 Hz, indicando possuírem uma configuração *trans*.

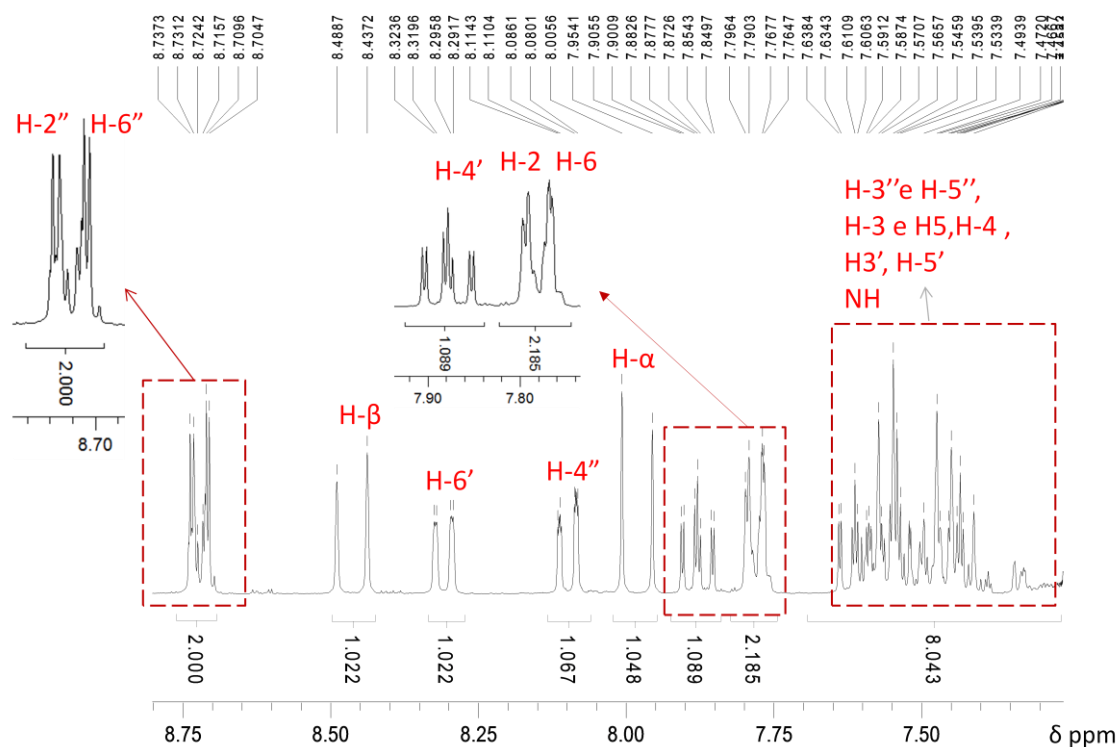


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H de 2'-N-benziliminocalcona (**30**).

Recorrendo aos espectros bidimensionais heteronucleares HSQC e HMBC, e fazendo um estudo similar ao que já foi sendo descrito, foi possível identificar alguns prótons por correlação (^1H - ^{13}C).

Pela análise do espectro HMBC foi possível fazer uma correlação entre o carbono do grupo carbonilo (δ 161.9 ppm), facilmente identificável, e os prótons H- β ($^3J_{\text{C,H}}$), H- α ($^2J_{\text{C,H}}$) e H-6' ($^3J_{\text{C,H}}$). Partindo da identificação destes prótons identificaram-se os sinais referentes às ressonâncias de:

- ✓ C-4' (δ 133.5 ppm) – Correlaciona-se em $^3J_{\text{C,H}}$ com o próton H-6';
- ✓ C-2,6 (δ 128.0 ppm) - Correlaciona-se em $^3J_{\text{C,H}}$ com o próton H- β ;
- ✓ C-1 (δ 136.1 ppm) - Correlaciona-se em $^3J_{\text{C,H}}$ com o próton H- α e em $^2J_{\text{C,H}}$ com o próton H- β ;

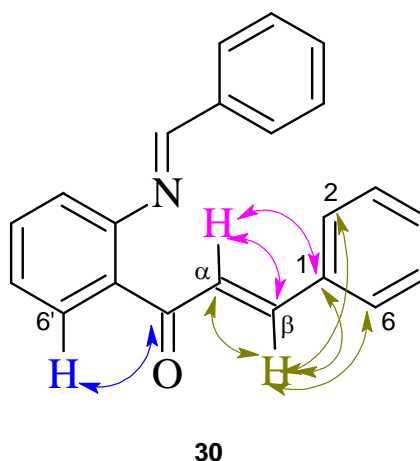


Figura 43 – Correlações de H-6', H-α e H-β apresentadas no espectro de HMBC da 2'-*N*-benziliminocalcona (**30**).

Pela análise do espectro HSQC foi possível identificar os prótons H-2,6 (δ 7.76-7.80 ppm) e H-4' (δ 7.88 ppm). Do mesmo modo foi possível identificar os carbonos C- α (120.9 ppm), C- β (139.5 ppm) e C-6' (123.8 ppm).

Pela análise do espectro HMBC da 2'-*N*-benziliminocalcona (**30**) foi ainda possível identificar o carbono C-2' (δ 152.0 ppm) que se correlaciona em $^3J_{C,H}$ com H-4' e H-6'.

Analisando a estrutura da 2'-*N*-benziliminocalcona (**30**) e o espectro de RMN de 1H (Figura 42) verifica-se que o sinal da ressonância dos dois prótons mais desprotegidos e com maior desvio químico pertencem aos prótons H-2'', pois estes sofrem um efeito desprotector anisotrópico da dupla ligação C=N para além da do anel aromático. O efeito por ressonância do sistema carbonílico α,β -insaturado que desescuda os prótons H-2 e H-6 não é tão pronunciado, como se verificou nas 2'-aminocalconas (**23a-c**). Por outro lado, a presença do grupo imina proporciona o envolvimento de um maior número de electrões π nas estruturas de ressonância, o que facilita o deslocamento dos electrões na direcção indicada na Figura 44 e que desprotege todo o anel C, principalmente nas posições *orto* e *para* onde a deficiência electrónica é mais efectiva.

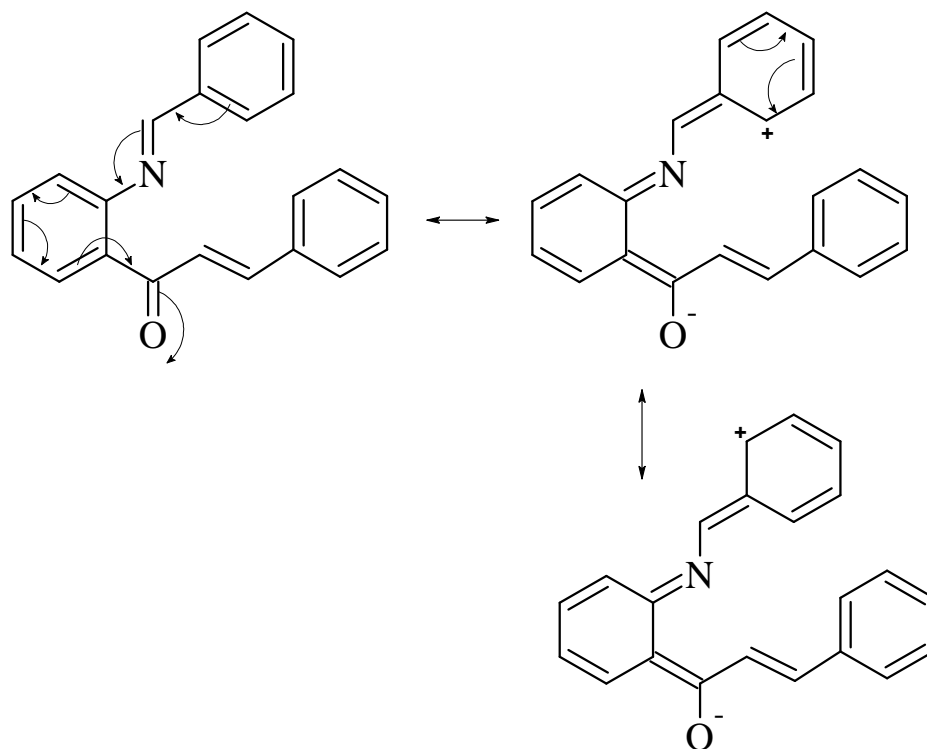


Figura 44 – Efeito desprotector por ressonância sobre os prótons H-2'' e H-6''.

Tendo assinalado o sinal referente à ressonância dos prótons H-2'',6'' (δ 8.70-8.74 ppm) foi possível por espectro de HSQC identificar o sinal da ressonância dos carbonos C-2'',6'' (δ 128.6 ppm).

Por correlações observadas nos espectros HSQC e HMBC foi possível identificar o sinal da ressonância dos carbonos:

- ✓ C-1'' (δ 121.6 ppm) – Correlaciona-se em $^3J_{C,H}$ com os prótons H-3'',5'' e como próton H-4'' em $^4J_{C,H}$;
- ✓ C-3'', 5'' (δ 128.5 ppm)
- ✓ C-4'' (δ 129.3 ppm) – Correlaciona-se em $^2J_{C,H}$ com H-3'',5'' e em $^3J_{C,H}$ com H-2'',6'';
- ✓ C-4 (δ 129.3 ppm) – Correlaciona-se em $^3J_{C,H}$ com H-2,6 (dd, δ 7.78 ppm, $^4J_{H,H}$ 1.0 Hz e $^3J_{H,H}$ 7.8 Hz)

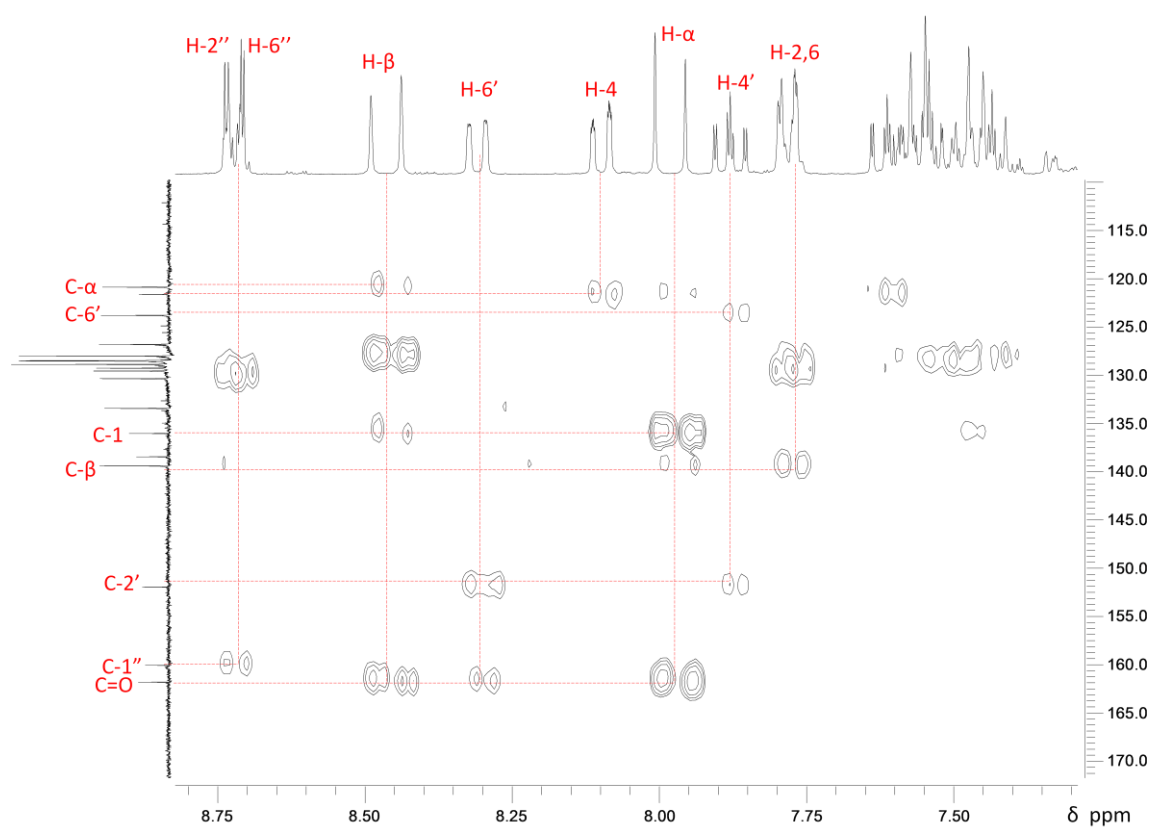


Figura 45 – Espectro de HMBC da 2'-N-benziliminocalcona (**30**).

2 Caracterização por espectrometria de massa

2.1 Caracterização de 2'-aminocalconas

Os espectros de massa de ionização por *electrospray* das 2'-aminocalconas (**23a-c**) apresentam o sinal correspondente ao ião $[M+H]^+$ de razão m/z 224, 254 e 269 que nos indicam a massa molecular da 2'-aminocalcona (**23a**), 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) e 2'-amino-4-nitrocalcona (**23c**), respectivamente. Apenas a 2'-aminocalcona substituída com o grupo nitro na posição 4 apresenta o ião $[M+H]^+$ como pico base (Figura 46). Esta 2'-aminocalcona protonada revela-se muito mais estável que as suas semelhantes. Se por um lado o pico $[M+H]^+$ é o pico base por outro, fragmentação existente revela-se menos frequente e os picos dos fragmentos apresentam uma menor intensidade relativa quando comparamos com as outras duas 2'-aminocalconas, (**23a** e **23b**).

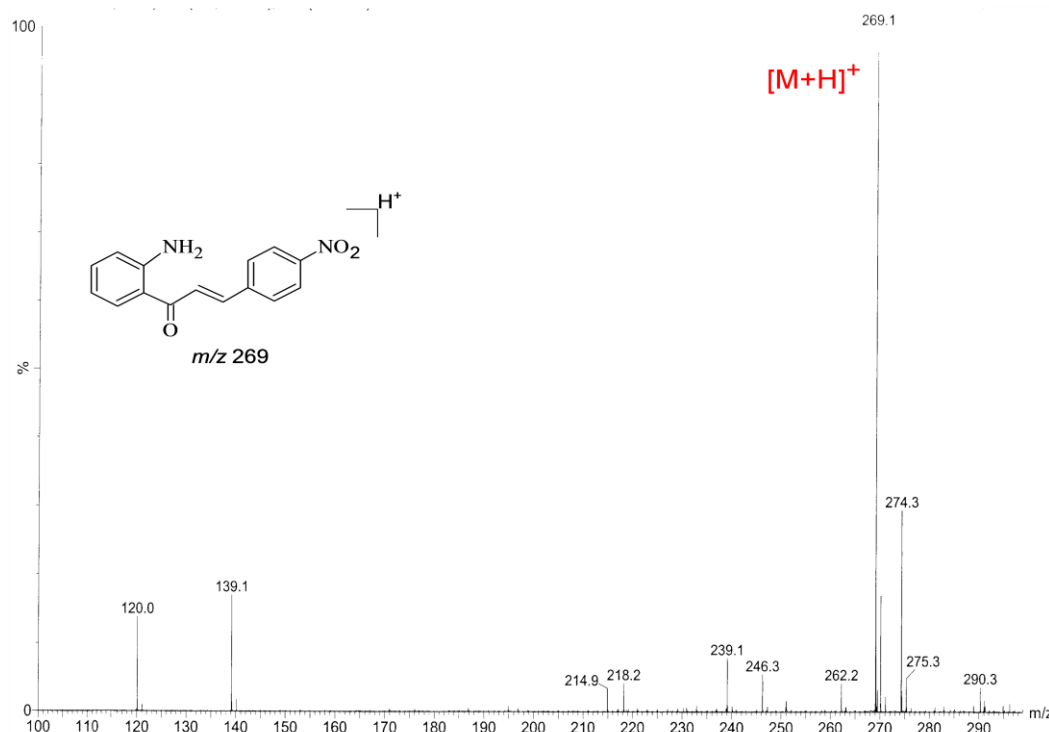


Figura 46 – Espectro EM-ESI (+) de 2'-amino-4-nitrocalcona (**23c**).

O pico do íon $[M+H]^+$ da 2'-aminocalcona (**23a**) revela ter uma baixa intensidade relativa enquanto o íon correspondente à 2'-aminocalcona (**23b**) apresenta uma intensidade relativa moderada alta.

Relativamente aos picos $[M+Na]^+$ e $[M+K]^+$, apenas o espectro da 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) os apresenta com intensidade relativa significativa (Figura 47).

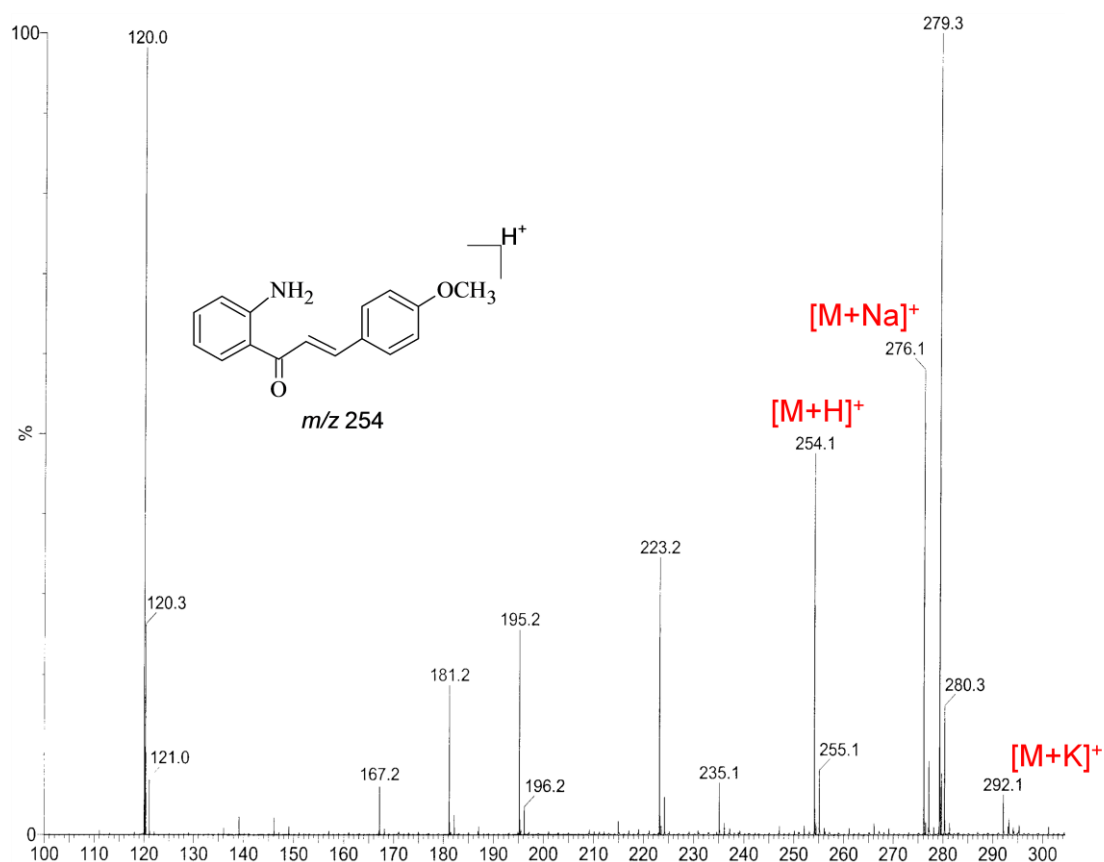
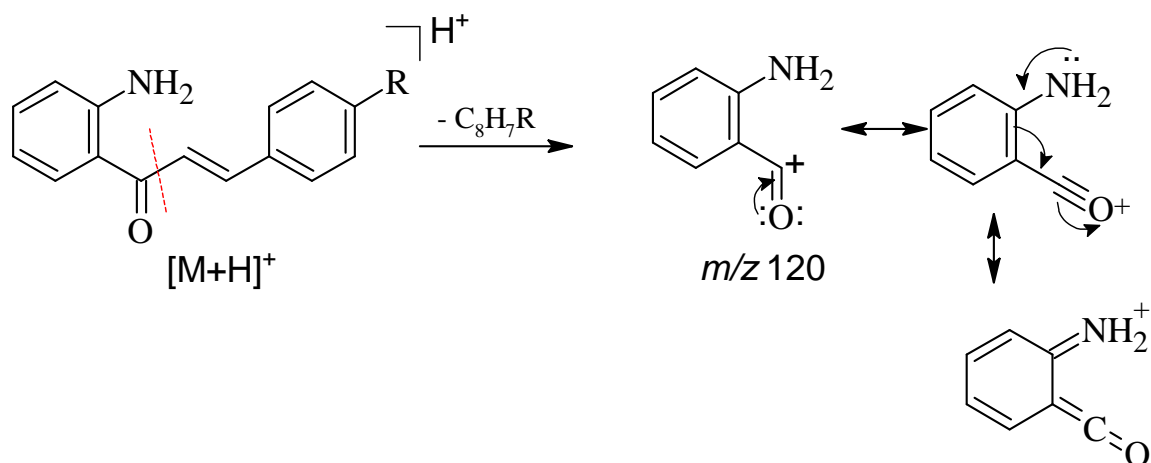


Figura 47 - Espectro EM-ESI (+) de 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**).

A técnica de ionização por *electrospray* em espectrometria de massa, geralmente leva a uma fragmentação reduzida, no entanto a energia utilizada é suficiente para que ocorra desolvatação dos iões com o solvente que os rodeia, ionização e mesmo alguma fragmentação. Apesar de não terem sido efectuados estudos de fragmentação, à semelhança do que ocorre com outras calconas não substituídas, é possível identificar alguns picos que demonstram um comportamento similar de 2'-aminocalconas (**23**) com calconas (**24**).

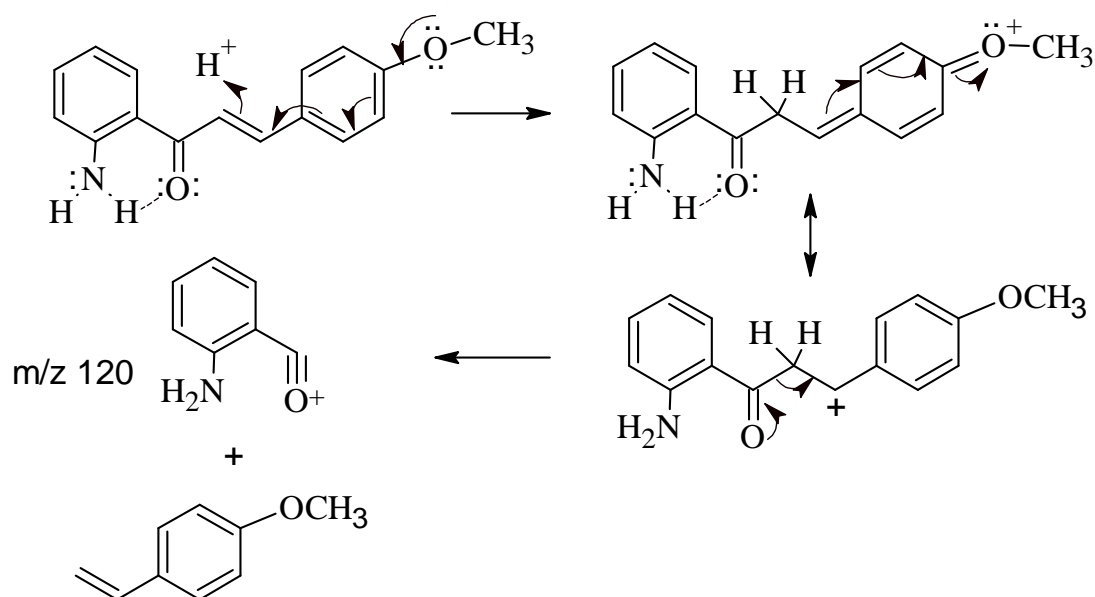
O pico de razão m/z 120 existe em todos os espectros de massa das 2'-aminocalconas estudadas (**23a-c**), no entanto as suas intensidades relativas diferem e, de facto, estudos efectuados em derivados de calconas com diferentes substituintes revelam a sua influência nos mecanismos de fragmentação.⁽¹⁹²⁾ Apesar desta diferença o ião formado com uma razão m/z 120 consegue surgir em todos os espectros devido à sua estabilização por um efeito mesomérico do grupo amino no carbono adjacente ao grupo carbonilo (Esquema 25).



Esquema 25 – Mecanismo de formação do ião de razão m/z 120 nos espectros de EM-ESI (+) das 2'-aminocalconas (**23a-c**).

Pela análise dos espectros de massa das 2'-aminocalconas (**23a-c**) e da intensidade relativa deste pico (m/z 120) verifica-se que o grupo 4-metoxilo favorece esta fragmentação, enquanto o grupo 4-nitro desfavorece fortemente a formação deste ião. A fragmentação que ocorre é claramente afectada pelos substituintes existentes na posição 4 destes compostos.

Estudos de fragmentação efectuados em espectrometria de massa quanto à substituição na posição 4 do anel B de grupos doadores e sacadores de electrões demonstram que os primeiros favorecem a perda do anel B como estireno formando o ião $C_7H_4NH_2O^+$ de razão m/z 120, ⁽¹⁹²⁾ indo ao encontro da elevada intensidade relativa (100%) deste pico na 2'-amino-4-metoxicalcona (**23b**) (Figura 47) e a baixa intensidade relativa na 2'-amino-4-nitrocalcona (**23c**) (Figura 46). Este facto deve-se ao grupo doador de electrões na posição 4 do anel B (neste caso particular, um grupo metoxilo) fomentar a competitividade do carbono vinílico adjacente ao grupo carbonilo como local de protonação, o que favorece facilmente a clivagem no ião de razão m/z 120. Por outro lado, se considerarmos a possibilidade de uma ligação de hidrogénio entre um átomo de hidrogénio do grupo amina e o átomo de oxigénio do grupo carbonilo, este mecanismo de fragmentação é perfeitamente plausível e consistente com a literatura para o estudo de calconas substituídas (Esquema 26). ^(192; 193)



Esquema 26 - Mecanismo de fragmentação de 2'-aminocalconas (**23b**) com um grupo doador de electrões na posição 4.

2.2 Caracterização de 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas

Relativamente aos espectros de EM-ESI (+) das 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**) o pico correspondente ao ião $[M+H]^+$ é o pico base nos espectros de 2-(4'-metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11b**) (m/z 254, Figura 48) e no espectro de 2-(4'-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11c**) (m/z 269, Figura 49). O espectro de EM-ESI (+) da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**) (Figura 50) é muito semelhante ao da respectiva 2'-aminocalcona (**23a**) apresentando os sinais referentes aos iões $[M+H]^+$ e M^+ com intensidades relativas muito semelhantes. A presença do ião M^+ apenas se verifica no espectro da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**).

Todos os espectros apresentam um sinal correspondente ao ião $[M+Na]^+$, o que não se verificava no caso das 2'-aminocalconas (**23a-c**).

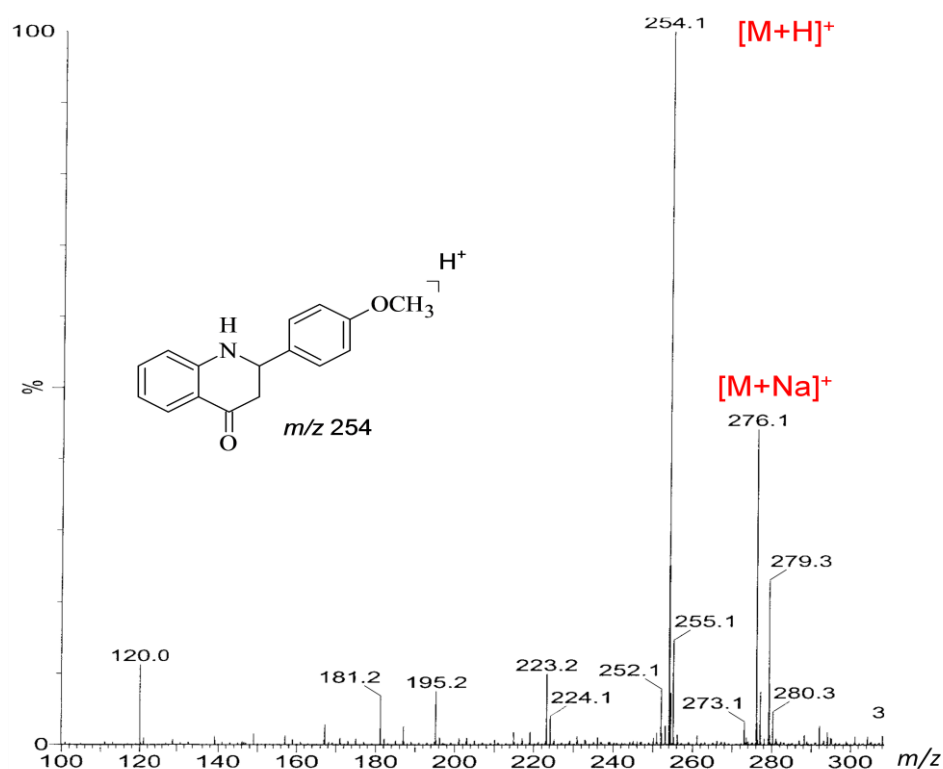


Figura 48 – Espectro de EM-ESI (+) da 2-(4'-metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11b**).

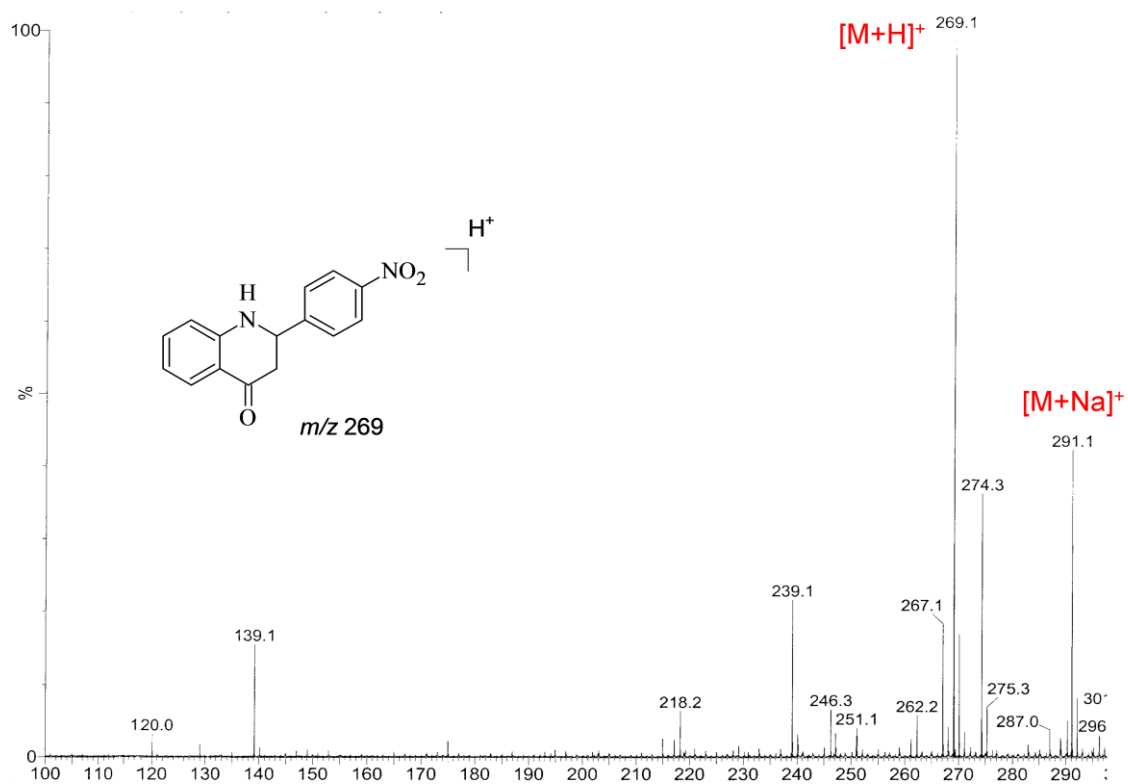


Figura 49 - Espectro de EM-ESI (+) da 2-(4'-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11c**).

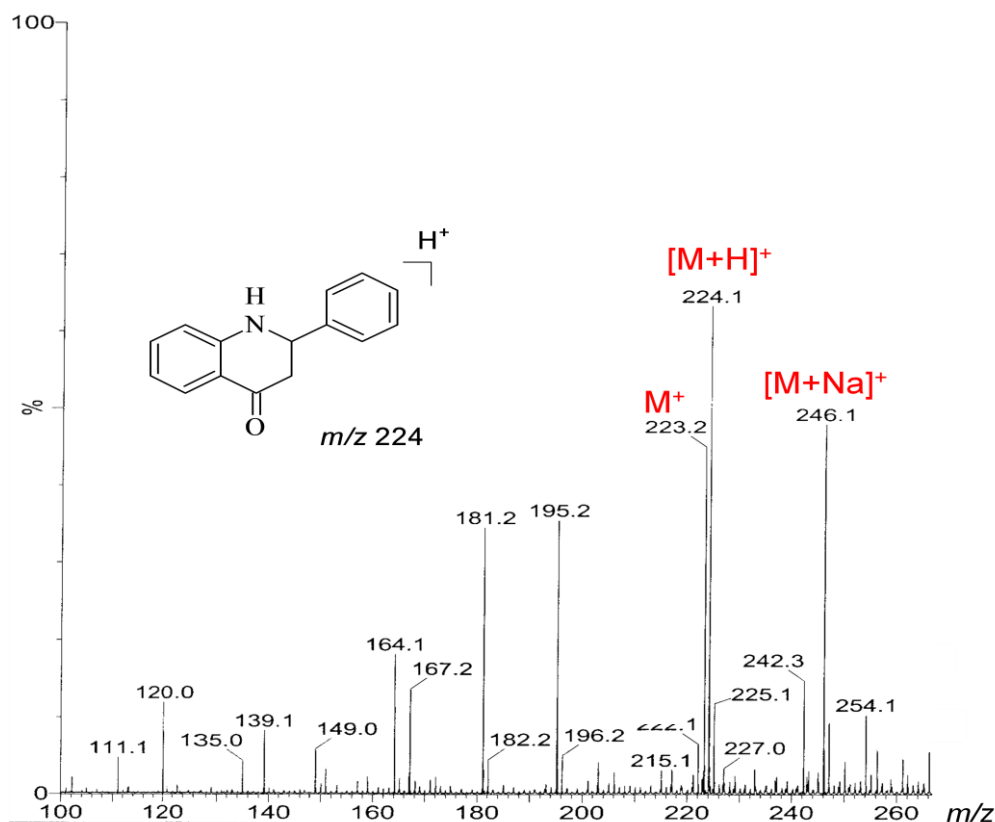
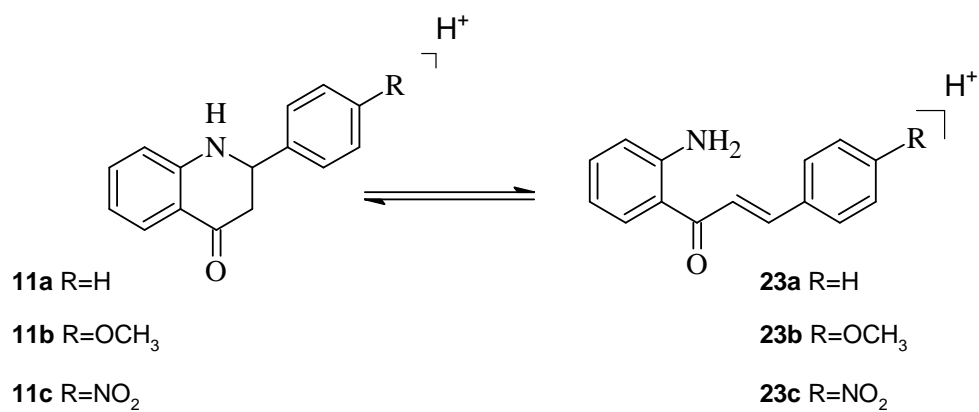


Figura 50 - Espectro de EM-ESI (+) da 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (**11a**).

As 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11-a-c**) em solução facilmente se convertem nas respectivas 2'-aminocalconas (**23a-c**). Esta isomerização reflecte-se nos espectros de EM-ESI (+) destes compostos, uma vez que a crescente intensidade relativa dos sinais dos iões $[M+H]^+$ e a diminuição do sinal de razão m/z 120 é indicativa de que existe um equilíbrio dos dois isómeros protonados (Esquema 27).



Esquema 27 – Isomerização das 2-aryl-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-onas (**11a-c**) protonadas em solução.

PARTE IV

CONCLUSÃO

Conclusão

Efectuaram-se reacções de síntese de três derivados de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas: 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona, 2-(4'-metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona e 2-(4'-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona.

Na síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas estudaram-se e optimizaram-se as condições de reacção de duas rotas sintéticas: reacção organocatalítica de 2'-aminoacetofenona com benzaldeídos adequadamente substituídos, usando L-prolina como catalisador e isomerização de 2'-aminocalconas usando catálise heterogénea e como catalisador argila K10.

A optimização das condições reaccionais consistiu em estudar as reacções por duas técnicas de aquecimento: aquecimento em condições clássicas e aquecimento sob radiação MW.

A síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas por reacção organocatalítica de 2'-aminoacetofenona com benzaldeídos adequadamente substituídos revelou-se mais eficiente utilizando aquecimento clássico, no entanto, apenas se conseguiu sintetizar a 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona, conseguindo-se o melhor rendimento (70%) a uma temperatura de 35°C. Os resultados obtidos não foram concordantes com os reportados na literatura e não se conseguiu reproduzir o método em aquecimento com radiação MW. Sob aquecimento com radiação MW esta síntese não funcionou: ocorreu uma degradação do benzaldeído mais acentuada e a formação dos produtos secundários 2'-*N*-benzilaminoacetofenona e 2'-*N*-benziliminocalcona.

A síntese por catálise heterogénea requereu a síntese prévia de 2'-aminocalconas e o estudo das suas condições reaccionais. Foram sintetizadas três derivados destes compostos: 2'-aminocalcona, 2'-amino-4-metoxicalcona e 2'-amino-4-nitrocalcona, por condensação aldólica de 2'-aminoacetofenona e benzaldeídos adequadamente substituídos. Os melhores resultados obtiveram-se utilizando aquecimento com radiação MW, quer a nível de melhores rendimentos, quer a nível de menores tempos de reacção. Por outro lado, também se conseguiu a conversão total dos reagentes de partida nos produtos finais. A presença dos grupos substituintes na posição 4 do benzaldeído revelou-se importante na obtenção de menores tempos de reacção. A isomerização de 2'-aminocalconas utilizando argila K10 como suporte sólido revelou-se ser um método eficaz com obtenção de bons rendimentos na síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas.

Das rotas sintéticas experimentadas, a isomerização de 2'-aminocalconas por catálise heterogénea usando argila K10 como catalisador revelou-se o melhor método para sintetizar 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas.

O aquecimento com radiação MW revelou ser o aquecimento mais indicado na síntese das 2'-aminocalconas sintetizadas e na sua isomerização levando à síntese de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas.

Os bons resultados obtidos na síntese das 2'-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas e dos seus precursores, 2'-aminocalconas, apenas foi possível, quando houve conversão total dos reagentes de partida, devido à dificuldade em separar a 2'-aminoacetofenona das 2'-aminocalconas e das 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas pois, estes compostos apresentam Rfs muito próximos e as duas últimas isomerizam em solução.

A caracterização dos novos compostos, 2'-aminocalconas e 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas, foi feita por RMN de ^1H e de ^{13}C , espectrometria de massa e quando possível por determinação do ponto de fusão.

PARTE V

PARTE EXPERIMENTAL

1 Material e métodos

Durante a execução experimental foram tidas algumas considerações:

- Foram utilizados como reagentes na síntese de 2-aryl-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-onas: benzaldeído (98.0%) da Merck-Schuchardt, 4-metoxibenzaldeído (99.0%) da Merck-Schuchardt, 4-nitrobenzaldeído (98.0%) da Riedel-de Haën, 2'-aminoacetofenona (98.0%) da Aldrich, L-prolina PB (99.0%) da Panreac Química S.A., metanol e etanol da Fluka Riedel-de Haën (>99.8%).
- O THF foi seco previamente a refluxo sobre sódio metálico até à obtenção de uma coloração azul na presença de benzofenona e seguidamente destilado.
- Utilizou-se a argila Montmorillonite K10 da Fulka AG.
- A solução saturada de NH_4Cl foi preparada a partir de HN_4Cl da RPE ACS (99.5%)
- Nos procedimentos por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel da Merck de granulometria 230-400 mesh como suporte. O diâmetro e altura das colunas variaram consoante o material adsorvido. As eluições foram feitas com os solventes orgânicos hexano e acetato de etilo em ordem crescente de polaridade e de diferentes fracções. As fracções foram monitorizadas por cromatografia de camada fina e visualização por luz UV ($\lambda = 254$ e/ou 366 nm). Os compostos foram diluídos em diclorometano.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel Kieselgel 60 da Merck de granulometria 0.063-0.200 mm e activadas a 100°C durante 12 horas.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram purificados por destilação.
- Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300 ou 500. Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano. Os desvios químicos (δ , ppm) foram obtidos em solução de deutérioclorofórmio (99.80% da Euriso-top). Nos espectros de RMN de ^1H , para além do

assinalamento de desvios químicos (δ , ppm), foram indicadas as multiplicidades e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz)

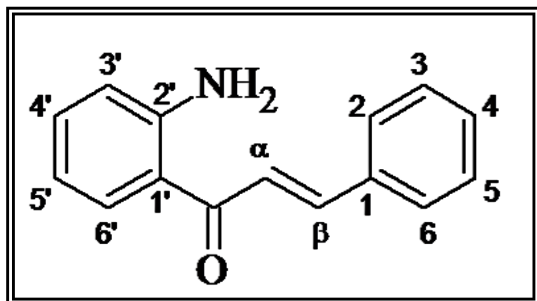
- O assinalamento inequívoco das ressonâncias de prótons e carbonos foram efectuados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC.
- Os espectros de massa EM- ESI (+) foram obtidos num espectrómetro Q-ToF 2. As amostras foram dissolvidas em 1 μ L de clorofórmio e a solução foi diluída em 200 μ L de uma solução de ácido fórmico com concentração 0.1%
- As reacções utilizando a técnica de aquecimento por microondas foram efectuadas num microondas Milestone Ethos MicroSynth e controladas num processador Labterminal 800.
- Os valores de pontos de fusão foram determinados num aparelho Buchi B-540 com tubos capilares abertos.

2 Procedimento experimental

2.1 Síntese de 2'-aminocalconas

A 4.0 mmol de 2'-aminoacetofenona adicionaram-se 12.1 mmol (290 mg) de NaH em 15 mL de THF e deixou-se em agitação à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto até arrefecer. Adicionou-se 8.0 mmol de benzaldeído apropriado (**26a-c**). A mistura reaccional foi colocada num vaso de vidro sob atmosfera de azoto em agitação e deixou-se reagir durante 120 min (**23a**) ou 20 min (**23b** e **23c**) sob radiação microondas a 50 W e pressão 1 bar. A reacção foi monitorizada por TLC e quando terminada adicionou-se uma mistura de H₂O/gelo e acidificou-se a solução até pH aproximadamente 4 com uma solução de HCl 20%. A fase orgânica foi separada por extracção líquido/líquido com diclorometano destilado e lavada com H₂O (3x 50 mL). O solvente foi evaporado até à secura a pressão reduzida obtendo-se um sólido laranja, 2'-aminocalconas (**23a-c**), com bons rendimentos.

2'-Aminocalcona (23a): (87%); p.f. = 73-74°C (Lit. 71-72°C).⁽¹⁰³⁾

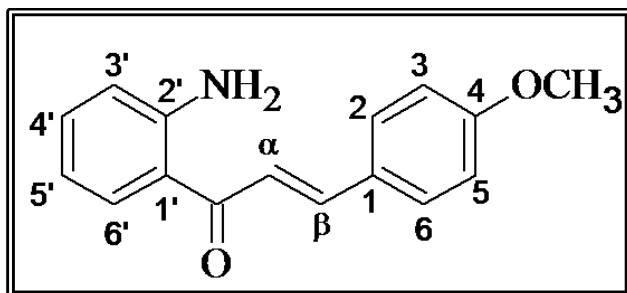


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60-7.62 (d, 1H, H-α, *J* 15.6 Hz); 7.75 (d, 1H, H-β, *J* 15.6 Hz); 6.33 (s largo, 2H, NH₂); 6.70 (dd, 1H, H-3', *J* 1.4 e 7.6 Hz); 7.30 (ddd, 1H, H-4', *J* 1.5, 6.9 e 7.6 Hz); 6.70 (ddd, 1H, H-5', *J* 1.4, 6.9 e 7.7 Hz); 7.87 (dd, 1H, H-6', *J* 1.5 e 7.7 Hz); 7.60-7.64 (m, 2H, H-2,6); 7.36-7.41 (m, 2H, H-3,5); 7.36-7.41 (m, 1H, H-4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 123.1 (C-α); 142.9 (C-β); 119.0 (C-1'); 151.0 (C-2'); 115.8 (C-3'); 134.3 (C-4'); 117.3 (C-5'); 131.0 (C-6'); 135.2 (C-1); 128.2 (2C, C-2,6); 128.9 (2C, C-3,5); 130.1 (C-4); 191.7 (C=O).

EM-ESI m/z: 223 (M⁺); 224 ([M+H]⁺); 246 ([M+Na]⁺).

2'-amino-4-metoxicalcona (23b): (83%); p.f. = 69-70°C (Lit. 91-92 °C).⁽⁸⁷⁾

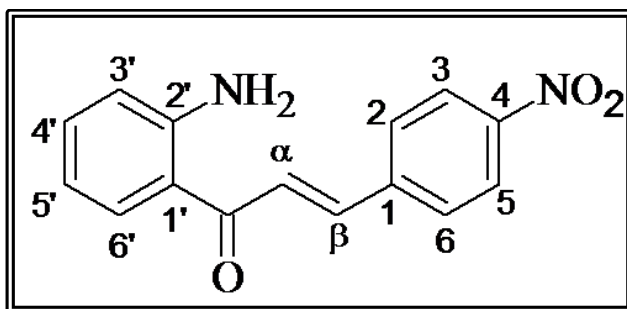


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.86 (s, 3H, OCH_3); 7.70 (d, 1H, H- α , J 15.5 Hz); 7.72 (d, 1H, H- β , J 15.5 Hz); 6.32 (s largo, 2H, NH_2); 6.67-6.73 (m, 1H, H-3'); 7.28(ddd, 1H, H-4', J 1.3, 7.0 e 7.2 Hz); 6.67-6.73 (m, 1H, H-5'); 7.86 (dd, 1H, H-6', J 1.3 e 8.4 Hz); 7.59 (d, 2H, H-2,6, J 8.7 Hz); 6.93 (d, 2H, H-3,5, J 8.7 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 55.4 (OCH_3); 120.8 (C- α); 142.8 (C- β); 119.3 (C-1'); 150.8 (C-2'); 115.8 (C-3'); 134.1 (C-4'); 117.2 (C-5'); 130.9 (C-6'); 128.0 (C-1); 129.9 (2C, C-2,6); 114.3 (2C, C-3,5); 161.3 (C-4); 191.8 (C=O).

EM-ESI m/z: 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); 276 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); 292 ($[\text{M}+\text{K}]^+$).

2'-amino-4-nitrocalcona (23c): (77%); p.f. = 140-142°C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (s, 2H, H- α , β); 6.41 (s largo, 2H, NH_2); 6.69-6.74 (m, 1H, H-3'); 7.33 (ddd, 1H, H-4', J 1.5, 6.7 e 7.0 Hz); 6.69-6.74 (m, 1H, H-5'); 7.85 (dd, 1H, H-6', J 1.5 e 8.4 Hz); 7.77 (dd, 2H, H-2,6, J 2.1 e 6.9 Hz); 8.28 (dd, 2H, H-3,5, J 2.1 e 6.9 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 127.0 (C- α); 139.7 (C- β); 118.4 (C-1'); 151.3 (C-2'); 116.0 (C-3'); 134.9 (C-4'); 117.4 (C-5'); 131.0 (C-6'); 141.5 (C-1); 128.7 (2C, C-2,6); 124.2 (2C, C-3,5); 151.0 (C-4); 190.6 (C=O).

EM-ESI m/z: 269 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2 Síntese de 2-*aril*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas

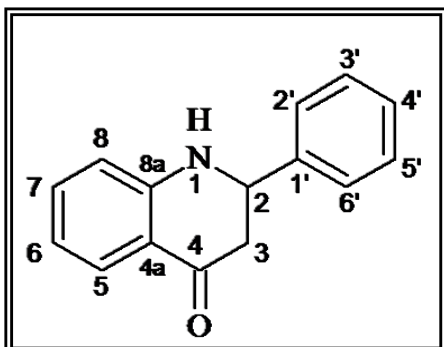
2.2.1 Catálise heterogênea (método otimizado)

Num vaso de vidro, misturou-se 0.1 g de 2'-aminocalcona (**23a-c**) em 1.0 g de argila K10. A mistura foi irradiada por radiação MW, em atmosfera de azoto, a uma potência constante de 400W durante 5 min (**11a** e **11b**) ou 10 min (**11c**). O término da reacção foi controlado por TLC. O produto foi extraído em diclorometano (2x20 mL) e a argila K10 foi removida por filtração sob celite. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, obtendo-se um sólido amarelo, 2-*aril*-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas (**11a-c**), com bons rendimentos.

2.1.2 Organocatálise

A L-prolina (0.44 mmol) foi adicionada a 5 mL de metanol e deixada em agitação durante 10 min, ao fim dos quais se adicionou 1.4 mmol (0.17 mL) de 2'-aminoacetofenona e 1.4 mmol (0.13 mL) de benzaldeído. A mistura foi deixada sob atmosfera de azoto, a uma temperatura de 35 °C num banho de parafina e em agitação durante 48h. Ao fim desse tempo, a mistura foi tratada com 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amónio. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3X 10 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada a pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna usando como eluente hexano/AcEt (9:1) e aumentando a polaridade para uma mistura final de hexano/AcEt (9:4). Obteve-se a 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**11a**) com um rendimento de 70%.

2-Fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (11a): (82%); p.f. = 148-150°C (Lit. 148-150°C).⁽¹⁸¹⁾

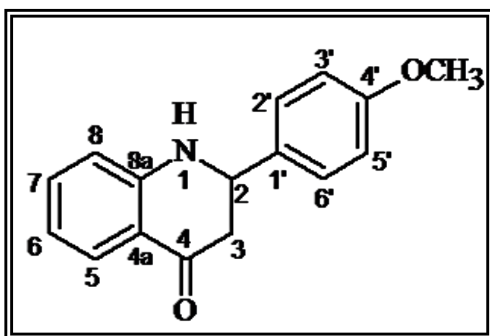


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.90 (dd, 1H, H-3_{trans}, J 13.5 e 16.6 Hz); 2.78 (dd, 1H, H-3_{cis}, J 4.1 e 16.6 Hz); 4.53 (sl, 1H, NH); 4.76 (dd, 1H, H-2, J 4.1 e 13.5 Hz); 6.72 (d, 1H, H-8, J 7.5 Hz); 6.76-6.82 (m, 1H, H-6); 7.88 (dd, 1H, H-5, J 1.6 e 8.0 Hz); 7.32-7.49 (m, 6H, H-2'/H-6', H-3'/H-5', H-7 e H-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 46.4 (C-3); 58.5 (C-2); 115.9 (C-8); 118.4 (C-6); 119.0 (C-4a); 126.6 (2C, C-2', C-6'); 127.6 (C-5); 128.5 (C-4'); 129.0 (2C, C-3', C-5'); 135.4 (C-7); 141.0 (C-1'); 151.5 (C-8a); 193.3 (C=O).

EM-ESI m/z: 223 (M^+), 224 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 246 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

2-(4'-Metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (11b): (86%); p.f.= 125-126°C (Lit. 131-132°C).⁽⁸⁷⁾

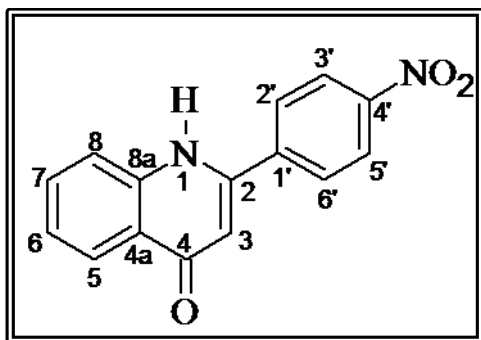


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.83 (s, 3H, OCH_3); 2.88 (dd, 1H, H-3_{trans}, J 13.7 e 16.2 Hz); 2.74 (dd, 1H, H-3_{cis}, J 3.9 e 16.2 Hz); 4.46 (sl, 1H, NH); 4.71 (dd, 1H, H-2, J 3.9 e 13.7 Hz); 6.70 (d, 1H, H-8, J 8.4 Hz); 6.76-6.82 (m, 1H, H-6); 7.88 (dd, 1H, H-5, J 1.5 e 7.9 Hz); 7.31-7.34 (m, 1H, H-7); 7.39 (d, 2H, H-2'/H-6', J 8.7 Hz); 6.93 (d, 2H, H-3'/H-5', J 8.7 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 55.4 (OCH_3); 46.6 (C-3); 57.9 (C-2); 115.9 (C-8); 118.4 (C-6); 119.2 (C-4a); 127.5 (2C, C-2',6'); 127.6 (C-5); 159.6 (C-4'); 114.2 (2C, C-3',5'); 135.4 (C-7); 133.0 (C-1'); 151.6 (C-8a); 193.6 (C=O).

EM-ESI m/z: 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 276 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

2-(4'-Nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (11c): (50%).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.83-2.87 (m, 2H, $\text{H-3}_{trans}/\text{H-3}_{cis}$); 4.26 (sl, 1H, NH); 4.91 (dd, 1H, H-2, J 7.2 e 9.9 Hz); 6.77 (d, 1H, H-8, J 7.8 Hz); 6.86 (ddd, 1H, H-6, J 0.9, 7.0 e 8.0 Hz); 7.89 (ddl, 1H, H-5, J 2.0 e 8.0 Hz); 7.39 (ddd, 1H, H-7, J 2.0, 7.0 e 7.8 Hz); 7.67 (dd, 2H, H-2'/H-6', J 1.9 e 6.6 Hz); 8.27 (dd, 2H, H-3'/H-5', J 1.9 e 6.6 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 46.1 (C-3); 57.9 (C-2); 116.0 (C-8); 119.2 (C-6); 119.2 (C-4a); 127.5 (2C, C-2',6'); 127.7 (C-5); 147.9 (C-4'); 124.3 (2C, C-3',5'); 135.7 (C-7); 148.2 (C-1'); 150.9 (C-8a); 191.9 (C=O).

EM/ESI m/z: 223 (M^+), 224 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 246 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

PARTE VI

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. Leshner, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H. e Brundage, R. P. *Arch. Dis. Child.* **1962**, 5, 1063.
2. Shimizu, M.; Takase, Y.; Nakamura, A. S.; Katae, H.; Minami, A.; Nakata, K.; Inoue, S.; Ishiyama, M. e Kubo, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, 8, 132.
3. Mitscher, L. A.; Flynn, D. L.; Gracey, H. E. e Drake, S. D. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1354.
4. Ravagnan, G. e Piccolomini, R. *Boll. Soc. Ital. Biol. sperimen.* **1979**, 55, 1348.
5. Kumazawa, J. e Yagisawa, M. *J. Infect. Chemother.* **2002**, 8, 125.
6. Ellsworth, E. L.; Tran, T. P.; Showalter, H. D. H.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M.; Stier, M. A.; Domagala, J. M.; Gracheck, S. J.; Joannides, E. T.; Shapiro, M. A.; Dunham, S. A.; Hanna, D. L.; Huband, M. D.; Gage, J. W.; Bronstein, J. C.; Liu, J. Y.; Nguyen, D. Q. e Singh. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6435.
7. Ball, P. "*The Quinolones: History and Overview*", Andriole V.T. "*The Quinolones*", 3ª Edição, Elsevier Inc. **2000**, I, 1-31.
8. Davis, R. e Bryson, H. M. *Drugs*, **1994**, 47, 677.
9. Foleno, B. D.; Lafredo, S. C. e Fu, K. P. *Chemother.* **1993**, 39, 120.
10. von Elff, C. e Peters, G. *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, 38, 259.
11. Callegan, M. C.; Ramirez, R.; Kane, S. T.; Cochran, D. C. e Jensen, H. *Adv. Theraphy* **2003**, 20, 246.
12. Solomon, R.; Donnenfeld, E. D.; Perry, H. D.; Snyder, R. W.; Nedrud, C.; Stein, J. e Bloom, A. *Ophthalmol.* **2005**, 112, 466 .
13. Guven, E. O.; Balbay, D. e Kilciler, M. *Int. Urol. Nephrol.* **2007**, 39, 647
14. Gootz, T. D. e Brighty, K. E. *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 433.
15. Panico, R. e Richer, J. IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada. "*Guia IUPAC para a nomenclatura de compostos orgânicos*", LIDEL - Edições técnicas Lda, **2002**.
16. Cabeza, J. G. G. "*Estudio de los mecanismos de mutagénesis y potencia mutagénica de quinolonas*", Bellatera - Barcelona : Universitat autònoma de Barcelona, **2004**, Tese de mestrado na faculdade de ciências. Departamento de genética e microbiologia.

17. Golub, A. G.; Yakovenko, O. Y.; Bdzhola, V. G.; Sapelkin, V. M.; Zien, P. e Yarmoluk, S. M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6443.
18. Wolfson, J. S e Hooper, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 28, 581.
19. Koga, H.; Itoh, A.; Murayama, S.; Suzue, S. e Irikura, T. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1358.
20. Kidwai, M.; Misra, P.; Kumar, R.; Saxena, R.K.; Gupta, R. e Bradoo, S. *Monats. Chem.* **1998**, 129, 961.
21. Sárközy, G. *Vet. Med. – Czech*, **2001**, 46, 257.
22. Schaumann, R. e Rodloff, A. C. *Anti-Inf. Med. Chem.* **2007**, 6, 49.
23. Cross, R. M.; Monastyrskyi, A.; Mutka, T. S.; Burrows, J. N.; Kyle, D. E. e Manetsch, R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7076.
24. Tabarrini, O.; Massari, S.; Daelemans, D.; Stevens, M.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Balzarini, J.; Cecchetti, V.; Pannecouque, C. e Fravolini, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5454.
25. Cecchetti, V.; Parolin, C.; Moro, S.; Pecere, T.; Filipponi, E.; Calistri, A.; Tabarrini, O.; Gatto, B.; Palumbo, M.; Fravolini, A. e Palu', G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3799.
26. Dax, S. L. "*Chemotherapeutic agents*", 1ª Edição, Blackie Academic & Professional, Pensilvânia, **1997**, 299 - 345.
27. Anderson, V. E.; Gootz, T. D.; Osheroff, N. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 17879.
28. Blondeau, J. M. *Surv. Ophthalmol.* **2004**, 49 (Supl 2), S73.
29. Anderson, V. E.; Zaniewski, R. P.; Kaczmarek, F. S.; Gootz, T. D; Osheroff, N. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 35927.
30. Cozzarelli, N. R. *Science*, **1980**, 207, 953.
31. Drlica, K. *Microbiol. Rev.* **1984**, 48, 273.
32. Gellert, M. *Ann. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 879.
33. Crumplin, G. C.; Kenwright, M. e Hirst, T. *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, 13(Supl.B), 9.
34. Craig, C. R. e Stitzel, R. E. "*Modern pharmacology with clinical applications*", 5ª Edição, Lippincott Williams & Wilkins , Boston, **1997**, 519-520.
35. Elsea, S. H.; Hsiung, Y.; Nitiss, J. L.; Osheroff, N. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 1913.

36. Lee, Y.; Lee, S.; Park, M. H.; Lee, T.; Ha, J.; Kong, J. e Kim, W.J. *J. Biochem. Korean* **1993**, 26, 299.
37. Lee, Y.; Kim, K.; Pyun, H.; Park, W.; Park, M. e Kim, W. *J. Biochem. Korean* **1992**, 25, 134.
38. Andriole, V. T. "*The quinolones*", 3ª Edição, Yale University School of medicine, Academic Press, **2000**, 8-9.
39. Andersson, M. I. e MacGowan, A. P. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 1-11.
40. Thabaut A. e Durasoir J. L. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1983**, 9, 229.
41. Dax, S. L. "*Antibacterial Chemotherapeutic Agents*", 1ª Edição, Pensilvânia, Blackie Academic & Professional, **1997**, 299.
42. Taléns-Visconti, R. e Cantón, T. E. *Rev. Exp. Quimioter.* **2002**, 15, 313.
43. Aldridge, K. E e Ashcraft, D. S. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1997**, 41, 709.
44. Aldridge, K. E; Ashcraft, D. e Bowman, K. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 484.
45. Bauernfeind, A. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, 40, 639.
46. Bowker, K. E.; Wootton, M.; Holt, H. A.; Reeves, D. S. e McGowan, A. P. *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, 38, 271.
47. Edlund, C.; Sabouri, S. e Nord, C. E. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1998**, 17, 193.
48. Edmiston, C. E. Jr.; Krepel, C. J.; Kehl, K. S.; Seabrook, G. R.; Somberg, L. B.; Almassi, G. H; Smith, T. L; Loehrl, T. A.; Brown, K. R; Lewis, B. D. e Towne, J. B. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, 56, 872.
49. Edmiston, C. E.; Krepel, C. J.; Seabrook, G. R.; Somberg, L. R.; Nakeeb, A.; Cambria, R. A. e Towne, J. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 1012.
50. Ednie, L. M.; Jacobs, M. R. e Appelbaum, P. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 2459.
51. Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Hudspeth, M.; Gerardo, H. S. e Merriam, C. V. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1552.
52. Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Merriam, C. V.; Tyrrell, K. e Warren, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 1475.
53. Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Merriam, C. V.; Warren, Y. A.; Tyrrell, K. L. e Fernandez, H. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 3008.

- 54.** Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Warren, Y. A.; Tyrrell, K. L. e Merriam, C. V. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1999**, *43*, 2231.
- 55.** Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Warren, Y. A.; Tyrrell, K. L.; Merriam, C. V. e Fernandez, H.T. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2006**, *50*, 148.
- 56.** Harnett, S. J.; Fraise, A.P.; Andrews, J. M.; Jevons, G.; Brenwald, N. P. e Wise, R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 783.
- 57.** Hoellman, D. B.; Kelly, L.M.; Jacobs, M. R. e Appelbaum, P. C. *Antimicrob. Agents. chemother.* **2001**, *45*, 589.
- 58.** King, A.; May, J.; French, G. e Phillips, I. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *45* (supl 1), 1.
- 59.** Kleinkauf, N.; Ackermann, G.; Schaumann, R. e Rodloff, A. C. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2001**, *45*, 1896.
- 60.** MacGowan, A. P.; Bowker, K. E.; Holt, H. A.; Wootton, M. e Reeves, D. S. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, *40*, 503.
- 61.** Milatovic, D.; Schmitz, F. J.; Brisse, S.; Verhoef, J. e Fluit, A.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1102.
- 62.** Peric, M.; Jacobs, M. R. e Appelbaum, P. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3188.
- 63.** Schaumann, R.; Ackermann, G.; Pless, B.; Claros, M. C.; Goldstein, E. J. e Rodloff, A.C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000** , *16*, 225.
- 64.** Schaumann, R.; Ackermann, G.; Pless, B.; Claros, M. C. e Rodloff, A. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2783.
- 65.** Snyderman, D. R.; Jacobus, N. V.; McDermott, L. A.; Ruthazer, R.; Goldstein, E.; Finegold, S.; Harrell, L.; Hecht, D. W.; Jenkins, S.; Pierson, C.; Venezia, R.; Rihs, J. e Gorbach, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 3276.
- 66.** Wexler, H. M.; Molitoris, E.; Molitoris, D. e Finegold, S. M. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1996**, *40*, 2232.
- 67.** Woodcock, J. M.; Andrews, J. M.; Boswell, F. J.; Brenwald, N. P. e Wise, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 101.
- 68.** II, Siempos; Dimopoulos, G.; Korbila, I. P.; Manta, K. e Falagas, M. E. *Eur. Respir. J.* **2007**, *29*, 1127.
- 69.** Wang, M.; Sahm, D. F.; Jacoby, G. A.; Zhang, Y. e Hooper, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1400.

70. Oliphant, C. M. e Green, G. M. *Am. Fam. Physician* **2002**, 65, 455.
71. Takayamwa, H.; Nitta, W.; Kitajima, M.; Aimi, N. e Sakai, S.-H.- *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 521.
72. Al-Khali, S.; Alkofahi, A.; El-Eisawi, D. e Al-Shibib, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 262.
73. Michael, J. *P. Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605.
74. Michael, J. *P. Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476 e referências aí contidas.
75. Xia, Y.; Yang, Z. -Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Brossia, A. e Lee, K. -H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2891 .
76. Wang, S. -W.; Pan, S. -L.; Huang, Y. -C.; Guh, J. -H.; Chiang, P. -C.; Huang, D. -Y.; Kuo, S. -C.; Lee, K. -H. e Teng, C. -M. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, 7, 350.
77. Li, L.; Wang, H. -K.; Kuo, S. -C.; Wu, T. -F.; Lednicer, D.; Lin, C.M.; Hamel, E. e Lee, K. -H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1126.
78. Kuo, S. -C.; Lee, H. -Z.; Juang, J. -P.; Lin, Y. -T.; Wu, T. -S.; Chang, J. -J.; Lednicer, D.; Paull, K. D.; Lin, C. M.; Hamel, E. e Lee, K. -H. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1146.
79. Zhang, S. -X.; Feng, J.; Kuo, S. -C.; Brossi, A.; Hamel, E.; Tropsha, A. e Lee, K. -H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 167.
80. Yamashita, Y.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Hosomi, J. e Nakano, H. *Cancer Res.* **1992**, 52, 2818.
81. Diesbach, H. e Kramer, H. *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28, 1399.
82. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 179.
83. Choi, S.; Jung, K. e Arch, R. *J. Pharm. Res.* **2006**, 29, 369.
84. Prakash, O.; Kumar, D.; Saini, R. K. e Singh, S. P. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2167.
85. Singh, O.V. e Kapil, R. S. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 277.
86. Kalinin, V. N. e Shostakovsky, M. V. e Ponomaryov, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373.
87. Xia, Y.; Yang, Z. -Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S. -C.; Hamel, E.; Hackl, T. e Lee, K. -H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1155.
88. Osawa, T.; Ohata, H.; Akimoto, K.; Harada, K.; Soga, H. e Jinno, Y. *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 235197g. Eur. Pat Appl. EP 343547.

- 89.** Wattenberg, L. W.; Coccia, J. B. e Galhaith, A. R. *Cancer Lett.* **1994**, *83*, 165.
- 90.** Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hack, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H. e Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932.
- 91.** Nielsen, S. F.; Larsen, M.; Boesen, T.; Schønning, K. e Kromann, H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2667.
- 92.** Zhao, P. -L.; Liu, C. -L.; Huang, W.; Wang, Y. -Z. e Yang, G. -F. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 5697.
- 93.** Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Secci, D.; Rossi, F.; Yáñez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F. e Alcaro, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2818.
- 94.** Hayamizu, K.; Yanagisawa, M.; Ishii, T.; Yabe, A.; Yamamoto, O.; Nakayama, M. e Hayashi, O. *Org. Magn. Reson.* **1990**, *24*, 899.
- 95.** Li, R.; Kenyon, G. L.; Cohen, F. E.; Chen, X.; Gong, B.; Dominguez, J. N.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Miller, R. E. e Nuzman, E. O. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 5031.
- 96.** Ballesteros, J. F.; Sanz, M. J.; Ubeda, A.; Miranda, M. A.; Iborra, S.; Paya, M. e Alcaraz, M. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2794.
- 97.** Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Hetherington, M.; Quail, J. W.; Pugazhenth, U.; Sudom, A. M.; Chamankhah, M.; Rose, P.; Pass, E.; Allen, T. M.; Halleran, S.; Szydlowski, J.; Mutus, B.; Tannous, M.; Manavathu, E. K.; Myers, T. G.; Clercq, E. D.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1014.
- 98.** Yit, C. C. e Das, N. P. *Cancer. Lett.* **1994**, *82*, 65.
- 99.** Satomi, Y. *Int. J. Cancer* **1993**, *55*, 506.
- 100.** Beutler, J. A.; II, Cardellina, J. H.; Gray, G. N.; Prather, T. R.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R.; Lin, C. M.; Hamel, E. e Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1718.
- 101.** Boumendjel, A.; Boccard, J.; Carrupt, P. -A.; Nicolle, E.; Blanc, M.; Geze, A.; Choissard, L.; Wouessidjewe, D.; Matera, E. -L. e Dumontet, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2307.
- 102.** Donnelly, J. A. e Farrell, D. F. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 885.
- 103.** Donnelly, J. A. e Farrell, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.
- 104.** Tokes, A. L. e Litkei, Gy. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895 e referências aí contidas.
- 105.** Varma, R. S. e Saini, R. K. *Synlett* **1997**, 857.

- 106.** Kumar, K. H.; Muralidharan, D. e Perumal, P. T. *Synthesis* **2004**, 63.
- 107.** Silva, A. M. S. "Síntese e caracterização estrutural de flavonoides e compostos afins", Universidade de Aveiro, **1993**. Dissertação .
- 108.** Sogawa, S.; Nihro, Y.; Ueda, H.; Izumi, A.; Miki, T.; Matsumoto, H. e Satoh, T. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3904.
- 109.** Satyanarayana, M.; Tiwari, P.; Tripathi, B. K.; Srivastava, A. K. e Pratapa, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 883.
- 110.** Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R. e Coffen, D. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4085.
- 111.** Goretzki, G. e Ritter, H. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 1019.
- 112.** Loupy, A. "*Microwaves in Organic Synthesis*", 2ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, I, 395-396.
- 113.** Ahmed, N. e Ansari, W. H. *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 9, 572.
- 114.** Ahmed, N.; Ali, H. e van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 253.
- 115.** Ahmed, N. e van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2725.
- 116.** Ahmed, N. e van Lier, J.E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 13.
- 117.** Kumar, D.; Patel, G.; Mishra, B. G. e Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6974.
- 118.** Loupy, A. "*Microwaves in Organic Synthesis*", 2ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, I, 742.
- 119.** Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S.Y. e Stone, S. -E. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 239.
- 120.** Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C. e Hallberg, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3595.
- 121.** Gedye, R. N.; Smith, F. E. e Westaway, K.C. *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 17.
- 122.** Díaz, A. -O.; Langa, F.; Hoz, A. e Moreno, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 3659.
- 123.** Langa, F.; de la Cruz, P.; Espíldora, E.; Garcia, J. J.; Pérez, M. C.; de la Hoz, A. *Carbon*, **2000**, 38, 1641.

124. Langa, F.; de la Cruz, P.; Espíldora, E.; de la Hoz, A. "Application of Microwaves irradiation to Fullerene Chemistry". Martin, N.; Maggini, M. e Guldi, D. M. "Fullerenes", The Electrochemical Society, Inc. New Jersey, **2000**, 9, 168-178.
125. Zong, L.; Zhou, S.; Sgriccia, N.; Hawley, M. C.; Kempel, L. C. *J. Microw. Power Electromagn. Energ.* **2003**, 38, 49.
126. Xu, Y. e Guo, Q. X. *Heterocycles* **2004**, 63, 903.
127. Romanova, N. N.; Kudan, P. V.; Gravis, A. G.; Bundel, Y. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1130.
128. Das, S. K. *Synlett*, **2004**, 915.
129. Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistara, V. e Romeo, G. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 511.
130. Larhed, M.; Moberg, C. e Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717.
131. Will, H.; Scholz, P. e Ondruschka, B. *Chem. Ing.Tech.* **2002**, 74, 1057.
132. Kappe, C.O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 314.
133. Lahred, M. e Halberg, A. *Drug Discov. Today* **2001**, 6, 406.
134. Lew, A.; Krutzik, P. O.; Hart, M. E. e Chamberlin, A. R. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 95.
135. Wathey, B.; Tierney, J.; Lidström, P. e Westman, J. *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 373.
136. Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1251.
137. Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43.
138. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102.
139. Hoz, A.; Días, Á. -O.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164.
140. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova*, 25 , **2002**, 660 e referências aí contidas.
141. Baghurst, D. R. e Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 674.
142. Klán, P.; Literák, J. e Relich, S. *J. Photochem. Photobiol., A*, **2001**, 143, 49.
143. Varma, R. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235.
144. Laszlo, P. *Science* **1987**, 235, 1473.
145. Crisóstomo, F. R. P.; Carrillo, R.; Martín, T. e Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2829.

146. Pinto, A. C.; Oliveira, C. H. e Ribeiro, N. M. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 562.
147. Dalko, P. I. e Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.
148. List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.
149. Duthaler, R.O. *Angw. Chem Int. Ed.* **2003**, *42*, 975.
150. Dalko, P. I. e Moisan, L. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2004**, *116*, 5138.
151. List, B.; Lerner, R. A. e III, Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
152. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S. e List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
153. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267.
154. Rios, R.; Sunden, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G. e Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8679.
155. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Sh.; Reddy, N. R. e Sultana, S. S. *Chem. Commun*, **2004**, 2450.
156. Suden, H.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Zhao, G. L. e Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827.
157. Sunden, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G. -L.; Eriksson, L. e Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574.
158. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C. H.; Reddy, N. R.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4581.
159. Rios, R.; Sunden, H.; Ibrahim, I. e Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2181.
160. Govender, T.; Hojabri, L.; Moghaddamb, F. M. e Arividsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763.
161. Wang, W.; Li, H.; Wang, J. e Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354.
162. Chandrasekhar, S.; Vijeender, K. e Reddy, K.V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6991.
163. Chandrasekhar, S.; Vijeender, K. e Sridhar, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4935.
164. Shintani, R.; Yamagami, T.; Kimura, T. e Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5317.
165. Noyori, R.; Kitamura, M. e Ohkuma, T. *PNAS* **2004**, *101*, 5356.
166. Saito, A.; Kasai, J.; Odaira, Y.; Fukaya, H. e Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5644.
167. Narasaka, K. e Shibata, T. *Heterocycles* **1993**, 35.

168. Nieman, J. A. e Ennis, M. D. *J. Org. chem.* **2001**, 66.
169. Nakao, T.; Kawakami, M.; Morita, K.; Obata, M.; Morimoto, Y.; Takehara, S. e Tahara, T. *Yakugaku Zasshi*, **1990**, 110, 573.
170. Lin, M. -S. e Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 645.
171. Solé, D. e Serrano, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9372.
172. Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bonjoch, J. *Organometallics* **2004**, 23, 1438.
173. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 742.
174. Marco, J. -C.; Pérez, E. -M.; Samadi, A.; Carreiras, M. C. e Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652 e referências aí contidas.
175. Manske, R. H. F. e Kukla, M. *Org. React.* **1953**, 7, 59.
176. Bergstrom, F.W. *Chem. Rev.* **1994**, 35, 153.
177. Jones, G. "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds*". Weissberg, A. e Taylor, E. C. John Wiley and Sons, Chichester, **1997**, 32, Parte I, 93-318 .
178. Reitsema, R.H. *Chem. Rev.* **1948**, 43, 47.
179. Bergstrom, F.W. *Chem. Rev.* **1994**, 35, 156.
180. Cheng, C. -C.; Yan, S. -J. *Org. React.* **1982**, 28, 37.
181. Varma, R. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1565.
182. List, B; Lerner, R. A; III, Barbas, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000** , 122, 2395.
183. Chandrasekhar, S.; Reddy, N.R.; Sultana, S. S; Narsihmulu, Ch.; Reddy, K.V. *Tetrahedron* **2006**, 62, 338.
184. List, B., Pojarliev, P e Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 573.
185. da Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; e Ferreira, V. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 1478.
186. Romano, E.; Suvire, F.; Manzur, M. E.; Wesler, S.; Enriz, R. D. e Molina, M.A. *J. Molec. Liq.* **2006** , 126, 43 .
187. Varma, R. S, Dahiya, R. e Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2039.
188. Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
189. Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R., Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 519.

190. Darbre, T.; Machuqueiro, M. *Chem. Commun.* **2003**, 1090.
191. Manvar, A.; Bochiya, P.; Virsodia, V.; Khunt, R. e Shah, A. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, 275, 148.
192. Hu, N.; Tu, Y.; Liu, Y.; Jiang, K. e Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3369.
193. tai, Y.; Pei, S.; Wan, J.; Cao, X.; Pan, Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, 20, 994.
194. Singh, O.V. e Kapil, R. S. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 277.
195. Kalinin, V. N. e Shostakovsky, M.V., Ponomaryov, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373.
196. Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Dormer, P.G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4276.
197. Eaton, P. E.; Carlson, G. R. e Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071.
198. McGarry, L. W. e Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4349.
199. Trost, B. M., Toste, F. D. e Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4518.
200. Dewick, P. M. "*Medicinal Natural Products. A biosynthetic approach*", 2ª Edição, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2002**, 507.
201. Dhar, D. N. "*The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*", John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**, 201.
202. B. A. Bohm. "*The Flavonoids - Advances in Research Since 1986*", J. B. Harbone, Chapman & Hall, Londres, **1994**, 387.
203. Goodwin, T. W. e Mercer, E. I. "*Introduction to Plant Biochemistry*", 2ª Edição, Academic Press, Pergamon, **1986**, 550.
204. Gao, H. e Kawabata, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1661.
205. Varma, R.S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43.
206. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102.
207. Lehmann, F.; Pilotti, A. e Luthman, K. *Molec. Diver.* **2003**, 7, 145.
208. Díaz, A. -O.; Langa, F.; Hoz, A. e Moreno, A. *Eur. J. Org.Chem.* **2000**, 4, 3659.
209. Xu, Y. e Guo, Q. X., *Heterocycles* **2004**, 63, 903.
210. Larhed, M.; Moberg, C. e Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717.
211. Kappe, C.O. *Comb. Chem.* **2002**, 6, 314.

212. Lahred, M. e Halberg, A. *Drug Discov. Today* **2001**, 6, 406.
213. Lew, A.; Krutzik, P.O.; Hart, M. E. e Chamberlin, A. R. **2002**, 4, 95.
214. Ley, S.V.; Leach, A. G. e Stored, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, 1, 358.
215. Leadbeater, N. E. e Torrenius, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145.
216. Varma, R.S. *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1 Springer-Verlag.
217. Diesbach, H. e Kramer, H. *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28, 1399.
218. Gould, R.G. e Jacobs, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.
219. Barros, A. I. R. N. A.; Silva, Artur M. S.; Alkortic, I. e Elguero, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6513.
220. Beney, C.; Hadjeri, M. e Mariotte, A.M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7037.
221. Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1251.
222. Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistara, V. e Romeo, G. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 511.
223. Derong, D.; Li, X.; Wang, X.; Du, Y. e Shen, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6997.
224. Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y. e Stone, S. -E. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 239.
225. Garrigues, B.; Laurent, R.; Laporte, C.; Laporterie, A. e Dubac, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 743.
226. Grigg, R. e Sridharan, V. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 65.
227. Hadjeri, M.; Pellier, E. L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M.A.; Dumontet, C. e Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4964.
228. Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C. e Hallberg, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3595.
229. Klimov, A. Y.; Bal'zhinimaev, B. S.; Makarshin, L. L.; zaikovskii, V. I. e Parmon, V. N. *Kinet. katal.* **1998**, 21, 511.
230. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Lednicer, D.; Lin, C. M.; Hamel, E. e Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3400.
231. List, B.; Lerner, R. A. e Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
232. Matsumoto, J. e Minami, S. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 74.
233. Matsumoto, J.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Egawa, H. e Nishimura, H. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 292.

234. Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S. -Y. e Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365.
235. Perry, W. L.; Katz, J. D.; Rees, D.; Paffet, M. T. e Datye, A. K. *J. Cat.* **1997**, 171, 431.
236. Prakash, O.; Kumar, D.; Saini, R. K. e Singh, S. P. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2167.
237. Romanova, N. N., Kudan, P. V. e Gravis, A. G. e Bundel, Y. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1130.
238. Seyfried, L.; Garin, F.; Mairie, G.; Thiébaud, J. -M.; Roussy, G. J. *Catal.* **1994**, 148, 281.
239. Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240.
240. Shimizu, M.; Takase, Y.; Nakamura, S.; Katae, H.; Minami, A.; Nakata, K.; Inoue, S.; Ishiyama, M. e Kubo, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, 132.
241. Wathey, B.; Tierney, J.; Lidström, P. e Westman, J. *Drug Discov. Today*, **2002**, 7, 373.
242. Wentland, M. P.; Bailey, D. M.; Cornett, J. B.; Dobson, R. A.; Powles, R. G. e Wagner, R. B. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1103.
243. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hack, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H. e Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3932.
244. Zong, L.; Zhou, S.; Sgriccia, N.; Hawley, M. C. e Kempel, L.C. *J. Microw. Power Electromagn. Ener.* **2003**, 38, 49.